

**Messung der Autoregulation  
retinaler Arteriolen an Diabetes mellitus  
erkrankten Menschen**

**Dissertationsschrift**

**zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Christoph Pils  
geboren am 30.03.1975 in Halle/Saale

Erster Gutachter: Prof. Dr. med. G. I. W. Duncker

Zweiter Gutachter: PD Dr. med. M. Blum

Dritter Gutachter: Prof. Dr. med. R. Schiel

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.10.2004**

## 1. Abkürzungsliste

AGE	-	Advanced Glycation Endproducts
bas-	-	basal
CCD	-	charged coupled device
CDOCT	-	Colour-Doppler-optical-coherence-tomograph
dia	-	diastolisch
EKG	-	Elektrokardiogramm
ETDRS	-	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group
HRF	-	Heidelberg-Retina-Flowmeter
IFDA	-	Initiativgruppe Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen
IRMA	-	intraretinale mikrovaskuläre Anomalien
kg	-	Kilogramm
l	-	Länge
LDL	-	Low-density-Lipoprotein
MAP	-	mittlerer arterieller Druck
max	-	maximal
$\eta$	-	Viskosität der Flüssigkeit
NO	-	Stickstoffmonoxid

OBF	-	Ocular-Blood-Flowmeter
OCT	-	optische Kohärenztomographie
$\Delta P$	-	Druckdifferenz
$\pi$	-	mathematische Konstante, $\pi \sim 3,142$
r	-	Gefäßradius
RR	-	Blutdruck
RVA	-	Retinal Vessel Analyzer
SLO	-	Scanning Laser Ophthalmoskopie
sys	-	systolisch
V	-	Flussstromstärke
VEGF	-	Vascular endothelial growth factor
$\mu\text{m}$	-	Mikrometer
♀	-	weiblich
♂	-	männlich

## 2. Inhaltsverzeichnis

## 3. Zusammenfassung

#### 4. Ziele der Arbeit

#### 5. Einführung

##### 5.1.

###### 5.1.1. Das Gefäßsystem des Auges

###### 5.1.2. Die retinalen Gefäße

##### 5.2. Die Autoregulation

###### 5.2.1. Autoregulation von Gefäßen

###### 5.2.2. Untersuchungen zur Autoregulation retinaler Gefäße

##### 5.3. Veränderungen durch Diabetes mellitus an den Gefäßen des Auges

###### 5.3.1. Manifestation des Diabetes mellitus am Auge

###### 5.3.2. Retinopathia diabetica

#### 6. Methodik

- 6.1. Der Retinal Vessel Analyzer
- 6.2. Probanden und Voruntersuchungen
- 6.3. Untersuchungsablauf
- 6.4. Auswertung und statistische Methoden

## 7. Ergebnisse

- 7.1. Ergebnisse der Gruppe I
- 7.2. Ergebnisse der Gruppe II
- 7.3. Ergebnisse der Gruppe III
- 7.4. Ergebnisse der Gruppe IV
- 7.5. Vergleich der vier Gruppen untereinander

## 8.0. Diskussion

- 8.1. Gerätekategorie zur Untersuchung der retinalen Gefäße
  - 8.1.1. Scanning Laser Fluoreszenz Angiographie
  - 8.1.2. Laser-Doppler-Flowmeter
  - 8.1.3. Der Langham-Ocular-Blood-Flowmeter (OBF)
  - 8.1.4. Farbcodierte Duplexsonographie

8.1.5. Colour Doppler optical coherence tomograph

8.1.6. Der Retinal Vessel Analyzer

8.2. Blutdruckmessung

8.2.1. Oszillometrische Blutdruckmessung

8.2.2. Intraarterielle Blutdruckmessung

8.2.3. Indirekte kontinuierliche Blutdruckmessung

8.3. Provokationsmethoden

8.3.1. Blutdruckerhöhung

8.3.2. Sauerstoff- und Carbogeninhalation

8.4. Die Pathogenese der Retinopathia diabetica

9. Schlussfolgerungen

10. Literatur

## **11. Anhang**

11.1. Lebenslauf

11.2. Danksagung

### 11.3. Ehrenwertliche Erklarung



### 3. Zusammenfassung

Mit dem Retinal Vessel Analyzer (RVA) ist es möglich retinale Astgefäße in vivo und nichtinvasiv zu untersuchen. Die Gefäßdurchmesser werden gemessen und in Abhängigkeit vom Ort entlang des Gefäßes und in Abhängigkeit der Zeit bestimmt und analysiert.

Die myogene Antwort der glatten Gefäßmuskulatur von Netzhautarteriolen auf Blutdrucksteigerung (Bayliss-Effekt) konnte an Normalpersonen bestätigt werden. Bei Typ-I Diabetikern ist ein signifikanter Unterschied in der Ergiebigkeit des Bayliss-Effekts gegenüber den Normalpersonen nachgewiesen worden.

In der vorliegenden Arbeit soll die myogene Antwort der retinalen Gefäße auf Blutdruckerhöhung bei an Diabetes mellitus erkrankten Personen mit unterschiedlich schwerer Ausprägung einer diabetischen Retinopathie untersucht werden.

Es wurden 40 Patienten mit Diabetes mellitus in vier Gruppen zu je zehn Personen eingeteilt. Gruppe 1 beinhaltet Diabetiker ohne Retinopathie, Gruppe 2 Diabetiker mit milder, Gruppe 3 mit schwerer nichtproliferativer Retinopathie und Gruppe 4 Patienten mit einer proliferativen Retinopathie. Für die Beurteilung des Stadiums der Retinopathia diabetica halfen neben einer exakten Funduskopie auch Fluoresceinangiogramme.

Mit dem RVA wurden die Gefäßdurchmesser retinaler Astgefäße vor, während und nach Belastung mit einer 1,5 kg Hantel zu jeweils drei Minuten

kontinuierlich gemessen. Bedingt durch den Blutdruckanstieg kam es bei den Diabetikern der Gruppe 1 zu einer Vasokonstriktion von  $-7,6$  ( $\pm 4,1$ ) %. In Gruppe 2 lag die Vasokonstriktion bei  $-0,85$  ( $\pm 4,3$ ) %. Eine Vasodilatation von  $+0,44$  ( $\pm 5,9$ ) % war bei Gruppe 3 festzustellen. Bei Gruppe 4 wurde eine Gefäßerweiterung von  $+3,2$  ( $\pm 5,9$ ) % gemessen.

Die Fähigkeit der retinalen Gefäße auf Blutdrucksteigerung mit einer myogenen Antwort zu reagieren ist bei der Gruppe der Diabetiker ohne klinisch signifikante Retinopathie als intakt anzusehen. Die gemessene Vasokonstriktion entspricht der von zuvor gemessenen Normalpersonen ohne Diabetes mellitus unter den gleichen Versuchsbedingungen. Bei den Gruppen der Diabetiker mit nichtproliferativer und proliferativer Retinopathie zeigte sich eine schrittweise Verschlechterung der myogenen Antwort nach Blutdruckprovokation mit Zunahme der Veränderungen der diabetischen Retinopathie.

Mit dem RVA besteht somit die Möglichkeit schon frühzeitig eine Störung der Autoregulationskapazität retinaler Gefäße beim morphologischen Befund einer diabetischen Retinopathie nachzuweisen.

#### 4. Ziele der Arbeit

Das Krankheitsbild des Diabetes mellitus umfasst alle Formen der akuten oder chronischen Hyperglykämie mit weiteren Störungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels. Ein erhöhter Blutzucker kann auf verschiedene zelluläre und genetische Ursachen zurückgeführt werden. Allen Formen des Diabetes ist gemeinsam, dass der normale Regelkreis der B-zellulären Glukosemessung in den pankreatischen Inseln mit folgender Insulinsekretion und Insulinwirkung an den Zielzellen des Körpers gestört ist (Nawroth 1999). Am häufigsten liegt eine Störung der Insulinwirkung an den Zielorganen (Typ-2-Diabetes mellitus) vor, während ein primärer Insulinmangel (Typ-1-Diabetes mellitus) nur bei ca. 10% aller Patienten mit Diabetes besteht (Berger 1995).

Neben akuten Komplikationen durch Hyperglykämien oder Insulinmangel stellt das Hauptproblem der chronischen Hyperglykämie beim Diabetes mellitus die Entwicklung von Folgekrankheiten dar: diabetische Nephropathie, Retinopathie, Neuropathie und Angiopathie. Diese Spätkomplikationen bestimmen zunehmend Verlauf und Prognose des Diabetes mellitus (Mehnert et al. 1999).

Die diabetische Retinopathie stellt auch heute noch in den Industrienationen die häufigste Erblindungsursache der Altersgruppe zwischen 20 und 74 Jahren dar (Klein et al. 1989). Praktisch alle Typ-1-Diabetiker und der überwiegende Anteil der Typ-2-Diabetiker erkranken im Laufe ihres Lebens an einer Form der diabetischen Retinopathie.

Insgesamt haben Diabetiker ein 10- bis 20mal höheres Risiko zu erblinden als Nicht-Diabetiker (Olk und Lee 2003, Ulbig et al. 1993). Die Inzidenzrate für das Auftreten von Blindheit auf 100000 Personen pro Jahr liegt bei rund 61 Diabetikern gegenüber 12 Nichtdiabetikern (Trautner et al. 1997).

Seit dem Jahr 1996 steht ein nichtinvasiv messendes Ophthalmoskop zur Online-Messung retinaler Gefäßdurchmesser zur Verfügung. Erstmals konnte in einer größeren Studie eine Vasokonstriktion als Antwort auf Blutdruckerhöhung (Bayliss-Effekt) beim Menschen nachgewiesen werden (Blum et al. 1999). In nachfolgenden Untersuchungen wurde gezeigt, dass Diabetiker im Vergleich zu Gesunden eine signifikant geringere myogene

Antwort bei gleicher Blutdrucksteigerung aufweisen (Blum et al. 2000). Eine frühe funktionelle Störung der myogenen Antwort der Gefäße könnte als Indikator für ein Auftreten einer Retinopathie oder Progredienz einer bestehenden Retinopathie dienen, bevor diese morphologische Veränderung eintritt.

Daher sollen in der vorliegenden Arbeit mit Hilfe des Retinal Vessel Analyzer retinale Arteriolen an Diabetes mellitus erkrankten Menschen vermessen werden. Hierbei soll die folgende Frage im Vordergrund stehen:

Kann mit diesem Instrument ein signifikanter Unterschied in der myogenen Antwort der retinalen Gefäße bei Diabetikern ohne Retinopathie, mit nichtproliferativer Retinopathie und proliferativer Retinopathie nachgewiesen werden?

## 5. Einführung

### 5.1.1. Das Gefäßsystem des Auges

Die arterielle Gefäßversorgung der Orbita und des Augapfels geschieht durch Äste der Arteria ophthalmica, welche aus der Arteria carotis interna stammt und mit dem Nervus opticus durch das Foramen opticum des Keilbeins in die Augenhöhle gelangt (Grehn und Leydhecker 1995). Sie versorgt den Bulbus oculi, die Musculi bulbi, die Tunica conjunctiva, das Os ethmoidale, die Regio frontalis, die Glandula lacrimalis, die Palpebrae und Teile des Cavitatis nasi. Die Arteria ophthalmica teilt sich kurz hinter dem Augapfel in zwei getrennte Stromgebiete. Das eine entspricht der Arteria centralis retinae und versorgt die inneren Schichten der Retina, das andere Stromgebiet wird durch die Uvea repräsentiert und über die Arteriae ciliares gespeist (Abbildung 1). Iris, Corpus ciliare und die Choroidea bilden zusammen die Uvea, die mittlere Augenhaut.

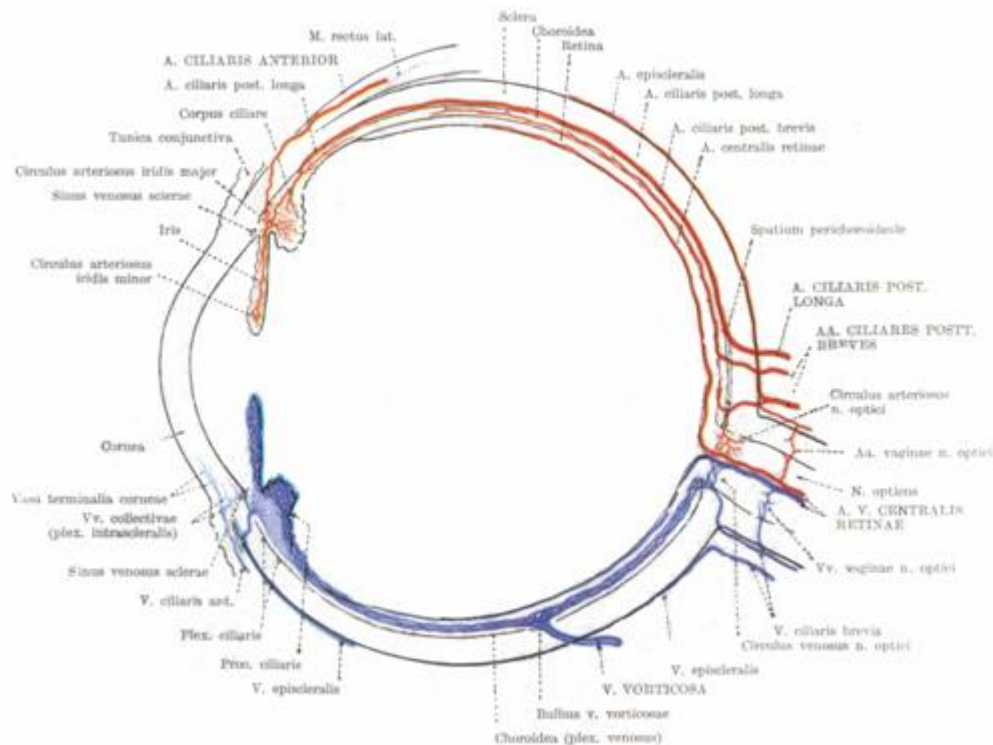


Abbildung 1: Arteriae et Venae Bulbi Oculi (aus Kiss F, Szentgothai J. 1979: Anatomischer Atlas. Bd III. Leipzig: Thieme Verlag)

Die Iris ist zur Regelung des Lichtdurchtritts vor die Linse geschaltet und übernimmt damit die Aufgaben einer Blende. Das Corpus ciliare ist mit seinen Strahlenfortsätzen radiär um die Linse angeordnet und dient der Akkommodation der Augenlinse und der Sekretion des Kammerwassers (Abbildung 2). Als gefäßreiche Schicht dient die Choroidea der Ernährung und Beatmung der äußeren Retinaschichten (Lippert 1993).

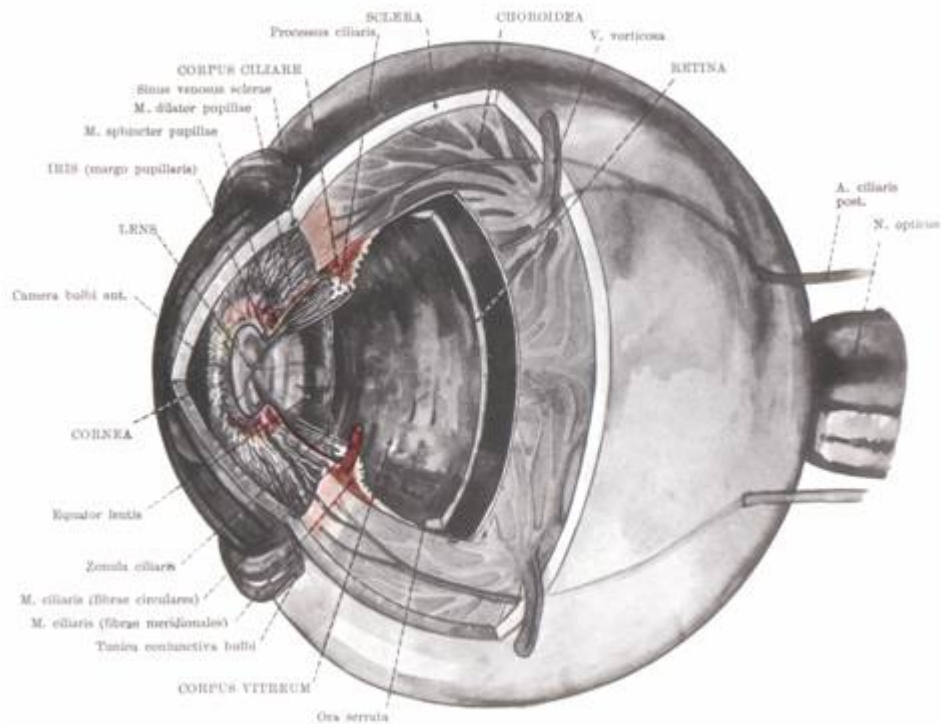


Abbildung 2: Bulbus Oculi (aus Kiss F, Szentgothai J. 1979: Anatomischer Atlas. Bd III. Leipzig: Thieme Verlag)

Die Messungen mit dem RVA erfolgten ausschlie<sup>◆</sup>lich an den retinalen Gef<sup>◆◆</sup>en, die daher einer genaueren Beschreibung unterzogen werden.

### 5.1.2. Die retinalen Gef<sup>◆◆</sup>e

Die retinalen Gef<sup>◆◆</sup>e entspringen aus der Arteria centralis retinae, einer direkten Fortsetzung der Arteria ophthalmica. Sie teilt sich an der Papille in einen oberen und einen unteren Ast und wiederum in einen nasalen und einen temporalen Zweig (Rohen 1964).

Die Arteriolen werden im Inneren von lückenlosem Endothel ausgekleidet. Das Endothel besteht aus einschichtigen Plattenepithelzellen, welche über tight junctions miteinander verbunden sind und im intakten Zustand für Proteine praktisch undurchlässig ist (Köhnel 1992). Die Endothelzellen bilden das morphologische Korrelat der Blut-Hirn-Schranke.

Das Gefäßendothel sitzt einer Basallamina auf, welche von den Endothelzellen gebildet wird. Innerhalb der Basalmembran liegen die Perizyten, denen kontraktile Eigenschaften zugeschrieben werden (Abbildung 3). Sie umgreifen mit ihren verzweigten Fortsätzen das Endothelrohr (Mutschler et al. 2001).

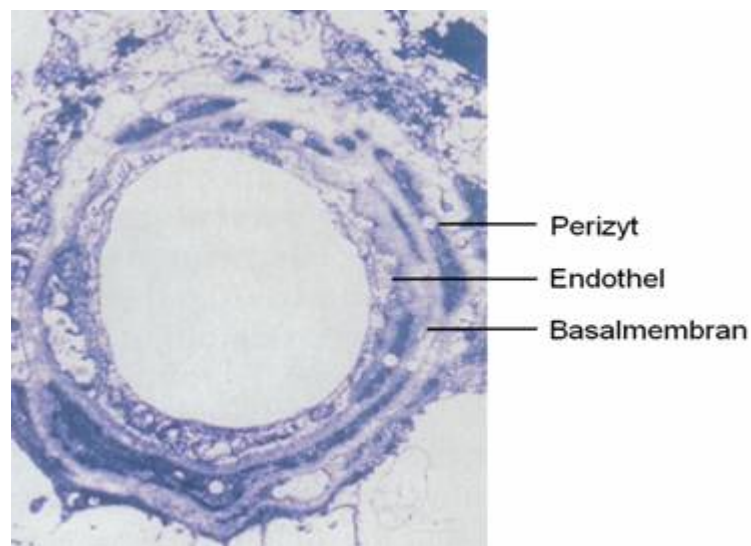


Abbildung 3: Elektronenmikroskopische Darstellung einer Retinakapillare (aus Mutschler E, Wiederholt M, Upmeyer HJ. Hrsg. 2001. Regulationsdynamik beim Glaukom - Flüssigkeitsbewegungen und Nährstofftransport am Auge Ein interdisziplinäres Expertengespräch. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH)

Im Unterschied zu den Netzhautkapillaren wird die Basalmembran der Arteriole von ringförmigen und längsverlaufenden glatten Muskelzellen umgeben. Dieser Muskelschlauch ist nicht kontinuierlich und wird durch kollagene und elastische Fasern unterbrochen (Hogan und Feeney 1963, Seitz 1968).

Die Retinagefäße enthalten im Gegensatz zu den Gehirngefäßen ab der Lamina cribrosa keine vegetativen Fasern, sondern werden ausschließlich durch intrinsische, in der Retina angesiedelte Mechanismen beeinflusst (Laties 1967).



Die retinalen Arteriolen durchdringen die Netzhautschichten und bilden Kapillarnetze, welche die inneren Netzhautschichten bis einschließlich der inneren plexiformen Schicht versorgen (Abbildung 4). Die äußeren Netzhautschichten werden von der Chorioidea gespeist.

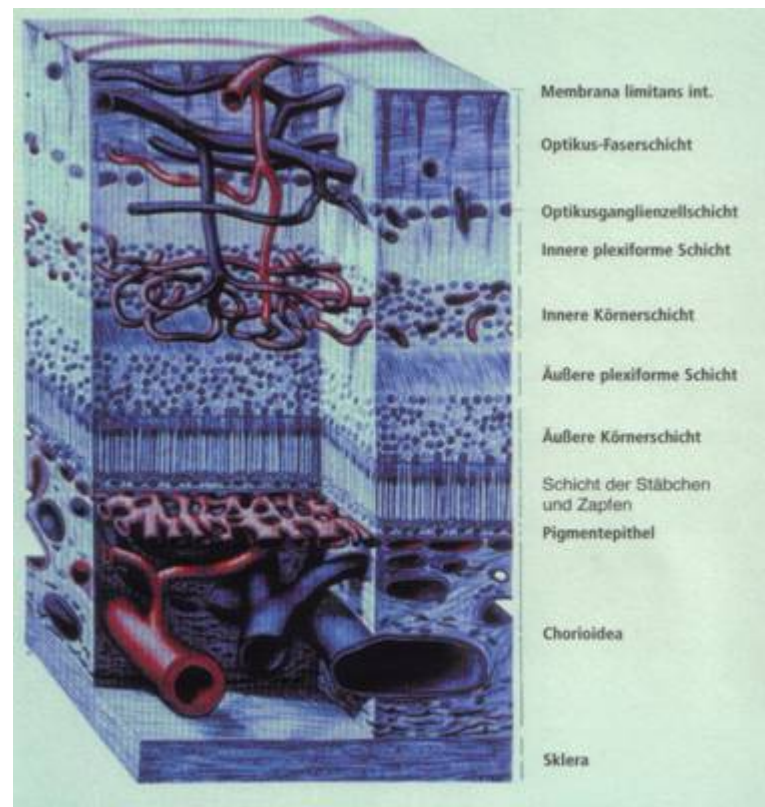


Abbildung 4: Schematischer Aufbau der Netzhaut (aus Mutschler E, Wiederholt M, Upmeyer HJ. Hrsg. 2001. Regulationsdynamik beim Glaukom - Flüssigkeitsbewegungen und Nährstofftransport am Auge Ein interdisziplinäres Expertengespräch. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH)

Danach erfolgt der Ablauf in das venöse System über die Venae vorticosae. Über die Vena ophthalmica superior erfolgt mit Venen aus dem Nasenwurzel- und Stirnbereich der Zusammenfluss mit der Vena ophthalmica inferior in den Sinus cavernosus.

## 5.2. Die Autoregulation

### 5.2.1. Autoregulation von Gefäßen

Bayliss beschrieb 1902 erstmals die myogene Antwort der Gefäßwand auf Blutdruckerhöhung (Bayliss 1902). Nach ihm wird auch heute noch die Änderung der Gefäßweite auf Druckänderung, die myogene Antwort, als Bayliss-Effekt benannt.

Nachweisbar ist dieser Effekt in den Organen Gehirn (Paulson et al. 1990), Darm (Johnson 1968) und Niere (Gilmore et al. 1980). Auch am Skelettmuskel konnte eine autoregulative Antwort beobachtet werden (Morff und Granger 1982). Wie wir heute wissen, wird die Autoregulation nicht nur direkt durch eine myogene Reaktion der Gefäßwand auf Blutdruckerhöhung gesteuert. Auch Änderungen der Konzentrationen von Stoffwechselprodukten, perivaskuläre Nervenerrregungen und vom Gefäßendothel gebildete Substanzen wirken auf die glatte Gefäßmuskulatur ein.

Der Autoregulation liegt physikalisch das Gesetz von Hagen-Poiseuille zugrunde.

$$V = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l}$$

Die wesentliche Aussage dieser Gleichung ist, daß bei einer gegebenen Druckdifferenz  $P$  die Höhe der Stromstärke  $V$  vor allem vom Gefäßradius ( $r^4$ ) bestimmt wird. Damit erhält die Regulierung des Gefäßradius durch die glatte Muskulatur eine dominierende Bedeutung für die Regulation der

Durchblutung. Erst in zweiter Linie hängt die Durchblutung von der Viskosität ( $\eta$ ) des Blutes ab (Klinke und Silbernagel 1994).

### 5.2.2. Untersuchungen zur Autoregulation retinaler Gefäße

Untersuchungen zur Autoregulation an Netzhautgefäßen reichen bis in die vierziger Jahre zurück (Porsaa 1941). Die Einführung der Fundusphotographie ermöglichte nicht invasiv Gefäßweitenänderungen zu registrieren (Hickam et al. 1963). Seitdem gibt es eine Reihe von Studien zur Autoregulation an humanen retinalen Gefäßen.

Eine sehr schnelle, für den Patienten nicht invasive Methode der Gefäßweitenmessung stellt der Retinal Vessel Analyzer dar. Erstmals konnte man mit diesem Gerät an Normalprobanden den Bayliss-Effekt am Menschen nachweisen (Blum et al. 1999). Die bisherigen Studien an diesem Gerät zeigten, daß das Lebensalter einen Einfluss auf die myogene Antwort der retinalen Gefäße hat. Ein geschlechtsabhängiger Unterschied konnte nicht nachgewiesen werden (Blum et al. 2000).

Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß sich ein erhöhter Blutglukosespiegel bereits bei Normalprobanden negativ auf die myogene Antwort auswirkt (Blum et al. 1999). Weitere Faktoren welche die Ergiebigkeit der myogenen Antwort beeinflussten wurden untersucht (Bachmann et al. 1998, Bachmann et al. 1997).

Ein signifikanter Unterschied konnte auch im "matched pairs" Vergleich von Normalprobanden zu Diabetikern festgestellt werden. So zeigten die an Diabetes Erkrankten bei gleicher Blutdrucksteigerung eine deutlich geringere Vasokonstriktion als die Normalprobanden. Daraufhin wurde auf Korrelation zur Diabetesdauer und zum HbA1C-Wert überprüft, bei der sich aber keine Signifikanz ergab (Blum et al. 2000).

In weiteren Studien zur Untersuchung der myogenen Antwort retinaler Gefäße, zeigte sich eine Vasokonstriktion als Antwort auf 100% Sauerstoffatmung (Blum et al. 1999) und auf eine intranasale Nikotinapplikation (Bachmann et al. 1999).

### 5.3. Veränderungen durch Diabetes mellitus an den Gefäßen des Auges

#### 5.3.1. Manifestation des Diabetes mellitus am Auge

Der Diabetes mellitus kann grundsätzlich das ganze Auge betreffen. So finden sich an den Lidern gehäuft Blepharitiden und Hordeola. An der Cornea treten gehäuft Erosionen bis hin zu Ulzerationen, Hornhauteintrübungen und Perforationen auf. Durch Veränderungen des Wassergehaltes bei erhöhten oder erniedrigten Blutzuckerwerten kommt es zur Veränderung der Linsendicke mit Folge von Refraktionsveränderungen. Ursache für gehäufte Linseneintrübungen beim jugendlichen Diabetiker könnte eine vermehrte Einlagerung von Sorbitol sein (Ulbig et al. 1993). Beim Altersdiabetiker summieren sich eine Reihe anderer Risikofaktoren zur Entstehung einer Katarakt dazu.

Als Zeichen der Neuropathie, die sich am Auge auswirkt, kommt es zum Befall der Augenmuskelnervenkerne mit den sich daraus resultierenden Schielstellungen und Doppelbildwahrnehmungen. Pupillenreflexstörungen können in diesem Rahmen auch auftreten, bedürfen aber meistens keiner Behandlung. Atrophien des Sehnervs können direkte Folge einer bestehenden Neuropathie sein, oftmals aber auch Folge einer Mikrozirkulationsstörung des Nervus opticus (Inoue et al. 1997). Dadurch bedingt sind Gesichtsfeldausfälle unterschiedlichster Tragweite.

Grundsätzlich unterscheidet man eine diabetische Makro- und eine Mikroangiopathie. Gehäuft beim Typ-II-Diabetiker findet sich die diabetische Makroangiopathie. Eine grundsätzliche Definition ab welchem Gefäßdurchmesser nicht mehr von Mikroangiopathie sondern von einer Makroangiopathie gesprochen wird, ist bisher nicht gegeben. Noch immer aber ist die Kausalkette der komplexen pathobiochemischen Vorgänge in der Gefäßwand der Mikrozirkulation des Diabetikers nicht vollständig geklärt. Die Übergänge beider Formen sind wohl eher fließend. Individuelle

Empfindlichkeiten, genetische und diabetische Faktoren haben auch bei der Entstehung der Mikroangiopathie einen großen Einfluss.

Die diabetische Mikroangiopathie manifestiert sich klinisch als Retinopathie, Nephropathie und Neuropathie. An dieser Stelle soll erwähnt werden, dass derzeit auch über eine eigenständige Form der diabetesspezifischen kardiomyopathischen Erkrankung des Herzmuskels im Sinne einer Mikroangiopathie diskutiert wird (Fisher und Frier 1990).

Die diabetische Makulopathie wird nach der amerikanischen Multicenter-Studie (ETDRS) in drei Formen unterschieden; die fokale, diffuse und ischämische Makulopathie (Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group 1985).

Streifige Blutungen, Mikroaneurysmen, harte Exsudate und punktförmige Leckagen sind Folgen von perifoveolaren Gefäßschädigungen, welche das klinische Bild einer fokalen Makulopathie oder auch klinisch signifikantes Makulaödem genannt, prägen. Mithilfe der Fluoresceinangiographie kann die Art und die Ausdehnung des Ödems bestimmt werden und stellt somit eine wichtige Indikationsstellung für eine Lasertherapie dar (Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group 1995).

Eine ausgedehnte Verdickung der Netzhaut und generalisierte Leckagen sind Leitbild der diffusen Makulopathie. Die Fluoresceinangiographie ist auch hier unerlässlich und zeigt erweiterte Kapillaren welche abnorm durchlässig sind. Eine Rückbildung des Ödems kann auch hier mit einer speziellen Lasertherapie versucht werden (Olk 1986).

Bei der ischämischen Makulopathie hingegen besteht kein Ödem. Hier verursachen kapillare Gefäßverschlüsse und ausgedehnte Verengungen einen Untergang der Photorezeptoren der Makula. Gemeinsamkeit aller drei Formen ist eine Abnahme des Nahvisus, wobei das periphere Gesichtsfeld erhalten bleibt.

Im folgenden Abschnitt soll auf die diabetische Retinopathie näher eingegangen werden.

### 5.3.2. Retinopathia diabetica

Noch immer zählt die diabetische Retinopathie zu der häufigsten Erblindungsursache bei Patienten im erwerbsfähigen Alter (Kohner und Sharp 1987). Die Retinopathia diabetica umfasst eine große Menge an mikrovaskulären Veränderungen.

Die diabetische Retinopathie wird nach ihrem morphologischen Substrat in 2 Formen eingeteilt, in eine nicht-proliferative Form, welche auf die Retina beschränkt bleibt und in eine proliferative Form, bei welcher die Gefäßneubildungen das Niveau der Retina überschreiten. Dabei wird die nicht-proliferative Retinopathie nochmals in 3 Gruppen unterteilt.

Die Initiativgruppe Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen hat Empfehlungen zur Einteilung der diabetischen Retinopathie in Anlehnung an die Veröffentlichung der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group publiziert. Hiernach unterscheidet man eine milde, mäßige schwere und proliferative Form der diabetischen Retinopathie (Lemmen et al. 1997).

Mittels Fluoreszenzangiogrammen können klinisch zuerst Mikroaneurysmen nachgewiesen werden, welche in allen Netzhautarealen entstehen können, doch bevorzugt im Bereich der Macula und lateral davon. Dieses Stadium beschreibt die milde diabetische Retinopathie. Punkt- und fleckförmige Hämorrhagien, Lipidexsudate und venöse Kaliberschwankungen sind Zeichen der mäßigen diabetischen Retinopathie. Die milde und die mäßige Form der diabetischen Retinopathie, ohne Vorliegen eines klinisch signifikanten Makulödems, bedürfen keiner Lasertherapie, es wird eine regelmäßige ophthalmologische Kontrolle im Abstand von sechs Monaten empfohlen.

Folgende Abbildung 5 zeigt den Fundus der milden bis mäßigen diabetischen Retinopathie.



Abbildung 5: Diabetische Retinopathie mit Mikroaneurysmen, Fleckblutungen und Lipidexsudaten (aus Nawroth PP, Hrsg. 1999. Kompendium Diabetologie. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag)

Zahlreiche Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen in allen vier Quadranten, oder perlschnurartige Venen in zwei Quadranten, oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in einem Quadrant (4-2-1-Regel) sind kennzeichnend für die schwere Form der diabetischen Retinopathie (Abbildung 6). Eine Indikation zur panretinalen Lasertherapie kann bei Risikopatienten erwogen werden.



Abbildung 6: schwere nicht-proliferative diabetische Retinopathie mit Cotton-Wool-Herden, Lipidexsudaten, Netzhautödemen, intraretinale Mikroangiopathien und zahlreiche Blutungen (aus Nawroth PP, Hrsg. 1999. Kompendium Diabetologie. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag)

Die bisher beschriebenen Veränderungen kennzeichnen das Bild der nichtproliferativen diabetischen Retinopathie. Es kommt nur dann zur Visusminderung, wenn die Fovea direkt in eine Blutung oder häufiger in ein Ödem miteinbezogen ist.

Mit zunehmender Ischämie der Retina kommt es zur Maximalvariante der Retinopathie, das proliferative Stadium (Abbildung 7). Es kommt zu Gefäßneubildungen im Bereich der Netzhaut und später auch im Bereich der Papille. Dadurch verursacht kommt es im weiteren Verlauf zu Glaskörperblutungen und Netzhautablösungen die den Schweregrad des Krankheitsprozesses bestimmen. Die Therapieoptionen reichen von der Laserkoagulation bis hin zur Vitrektomie.





Abbildung 7: Proliferative diabetische Retinopathie (aus Nawroth PP, Hrsg. 1999. Kompendium Diabetologie. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag)

## 6. Methodik

### 6.1. Der Retinal Vessel Analyzer

Mit dem in Jena in den Jahren 1992-1996 entwickeltem Meßinstrument, ist es erstmals möglich geworden retinale Gefäße direkt online und nicht-invasiv zu vermessen. In mehreren klinischen Studien (Vilser et al. 1996, Blum et al. 1997) wurde es schon mit Erfolg eingesetzt. Einen Einblick in den Aufbau und die Funktionsweise sollen die nachfolgenden Ausführungen verdeutlichen (Abbildung 8 und 9).

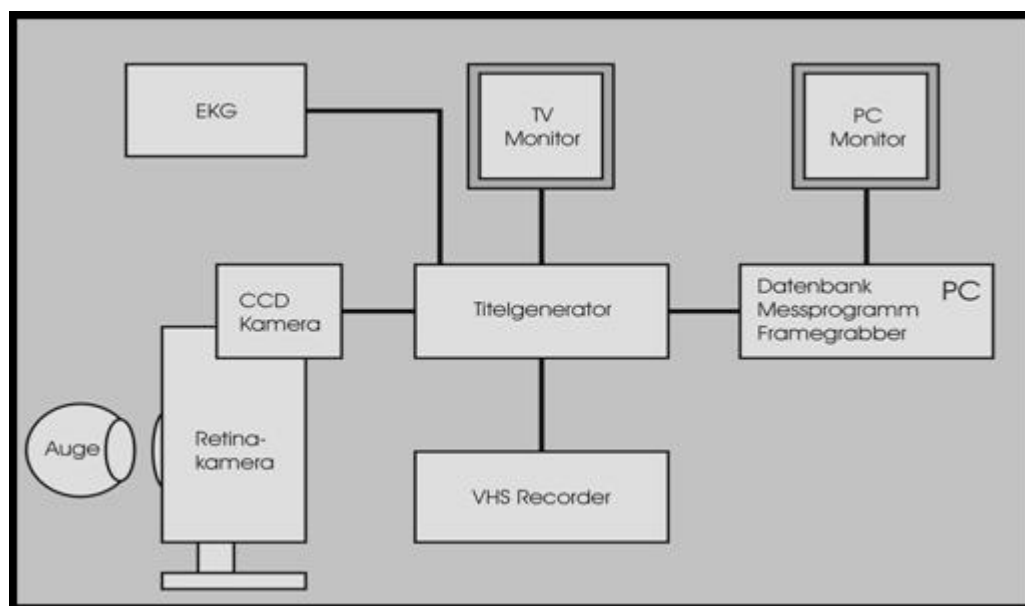


Abbildung 8: Schematischer Aufbau des Retinal Vessel Analyzers

Mithilfe der Funduskamera (FF 450, Carl Zeiss Jena) stellt sich der Untersucher ein scharfes Bild der Netzhaut ein. Dieses Bild wird von einer an der Funduskamera

angesetzten CCD-Messkamera auf einem Monitor abgebildet. Nachdem ein scharfer und gut einsehbarer Gefäßabschnitt ausgewählt wurde, positioniert man ein, von der Größe her variables, Messfenster auf das zu untersuchende Gefäß. Dieses sollte einen Gefäßdurchmesser von 100-300 µm haben. Die CCD-Kamera ist mit einer Rechneinheit verbunden, welche die Gefäßdaten digitalisiert und auswertet. Diese Daten kann der Untersucher direkt auf einem zweiten Monitor verfolgen. Mit einer scharfen Einstellung des Augenhintergrundes und bei guter Mitarbeit des zu Untersuchten sind bis zu 25 Messungen des Gefäßdurchmessers pro Sekunde möglich. Aufgrund der hohen Datendichte ist eine Mittelwert- und Standardabweichungsbestimmung über definierte Zeiträume gut möglich. Da die Netzhautkamera nur eine sehr geringe Lichtmenge benötigt, gelingt eine reflexfreie Darstellung.

Durch ständige geräteinterne Überwachungen des Messprozesses werden zu Störfaktoren, wie zum Beispiel das unvermeidliche Zwinkern oder Augenbewegungen, erkannt und gehen nicht in die Messauswertung ein. Eine weitere Ausreißeranalyse erhöht die Qualität der Messung. Die gesamte Messung wird parallel dazu mit einem Videorecorder (Panasonic AG-7335) aufgezeichnet. Somit ist eine weitere Nachbearbeitung auch anderer Gefäße und Kontrollmessungen möglich.



Abbildung 9: Der Retinal Vessel Analyzer Arbeitsplatz

## 6.2. Probanden und Voruntersuchungen

40 Probanden erklärten sich freiwillig dazu bereit an diesem Versuch teilzunehmen. 18 Probanden waren weiblichen und 22 männlichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter aller Patienten betrug 43,5 (±13,3) Jahre. Bei der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität wurde vor Durchführung der Untersuchungen unter Beschreibung der Versuchsabläufe, Probendenaufklärung und Abbruchkriterien die Zustimmung für diesen Versuch eingeholt.

Mit allen Probanden wurde ein ausführliches Aufklärungsgespräch geführt und es wurde auf die Möglichkeit den Versuch ohne Begründung jederzeit abbrechen hingewiesen. Es liegen die Einverständniserklärungen aller Probanden schriftlich vor.

Als Einschlusskriterien wurde ein bestehender Diabetes mellitus und die internistische Datenbasis definiert. Es wurde der aktuelle Blutzuckerwert und der HbA1c-Wert bestimmt. Über Zeitdauer der Diabeteserkrankung, Diabetestyp, Diabeteseinstellung sowie weitere Erkrankungen und Medikamenteneinnahmen liegen umfangreiche internistische Daten vor.

Als Ausschlusskriterien galten eine bestehende Katarakt, Pseudophakie, Glaukom, vaskuläre Erkrankungen und operative Interventionen am Auge. Weiterhin wurde darauf geachtet, dass die Probanden leicht- bis mittelschwer körperlich belastbar sind.

Im Rahmen der Vorstellung beim Augenarzt erfolgte bei allen Probanden eine ausführliche allgemeinmedizinische Anamnese mit Medikamentenanamnese und vollständiger ophthalmologischer Untersuchung mit Bestimmung des besten subjektiv korrigierten Fernvisus, Messung des Augendrucks, Spaltlampenuntersuchung des vorderen Augenabschnitts und die Herstellung einer maximalen Mydriasis. Die Beurteilung des Stadiums der Retinopathia diabetica erfolgte anhand der Leitlinien der  $\text{?}$ Initiativgruppe Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen  $\text{?}$  IFDA  $\text{?}$  (Lemmen et al. 1997). Dabei halfen neben einer exakten Funduskopie auch Fluoresceinangiogramme, welche im Rahmen der klinischen Untersuchung durchgeführt wurden.

Danach erfolgte die Einteilung der Probanden in vier Gruppen zu jeweils zehn Personen.

Gruppe 1  $\triangleq$  Diabetiker ohne Retinopathie

Gruppe 2  $\triangleq$  Diabetiker mit milder Retinopathie

Gruppe 3  $\triangleq$  Diabetiker mit mäßig bis schwerer Retinopathie

Gruppe 4  $\triangleq$  Diabetiker mit proliferativer Retinopathie

### 6.3. Untersuchungsablauf

Nach Erweiterung der Pupille mit einem nicht vasoaktiven Mydriaticum (Tropicamid) wurde eine kontinuierliche Messung einer Netzhautarterie mit dem Retinal Vessel Analyzer über 9 Minuten durchgeführt. Die folgende Abbildung 10 gibt die schematische Darstellung des Versuchsprotokolls wieder.

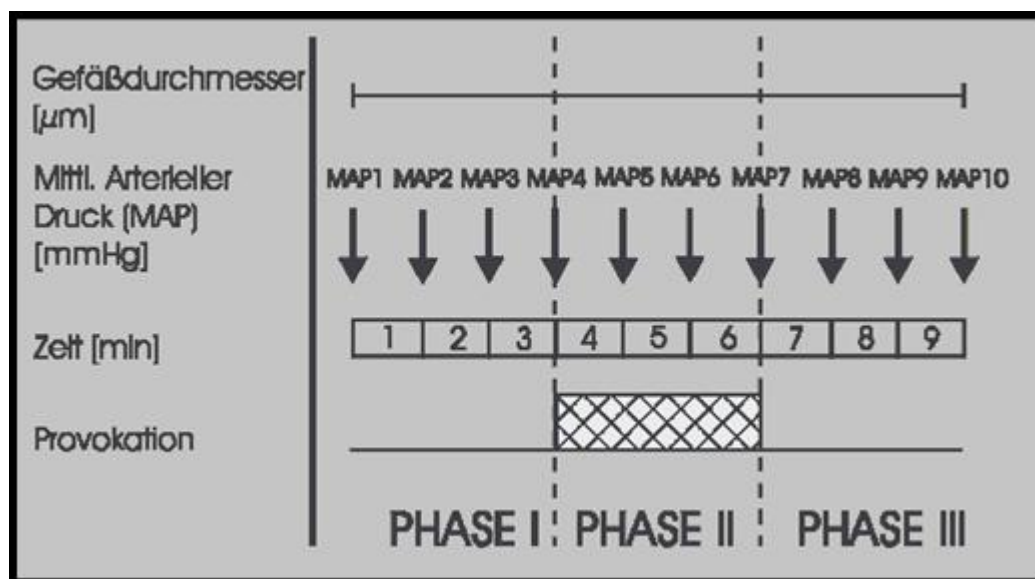


Abbildung 10: Schematischer Ablauf des eingesetzten Versuchsprotokolls

Alle Probanden wurden an ein EKG angeschlossen und es erfolgte die Einspeisung der Pulsfrequenz in das Gerät.

Es wurde darauf geachtet, dass keine Manipulationen am zu untersuchenden Auge vor und während der Messungen vorgenommen wurden. Das betraf insbesondere das manuelle Aufhalten des Augenlids. Körperliche Belastungen vor der Untersuchung wurden vermieden. Zu keiner Zeit kam es zu direkten Manipulationen am Bulbus, so dass dadurch bedingte intraokulare Druckschwankungen ausgeschlossen werden können.

Vor Messbeginn wurde der Patient mindestens eine Minute der Lichtexposition des Messlichtes ausgesetzt. Auf die konstante Einstellung des Helligkeitsreglers während der Messung wurde geachtet. Die Überwachung und Nachführung der Einstellung der Netzhautkamera auf das Auge bezüglich zentrischer Pupillenlage und Reflexfreiheit im Bild wurde während der Messung strikt eingehalten.

Zu Versuchsbeginn wurde der Blutdruck (RR) gemessen (Omron M3-L vollautomatisches Blutdruckmessgerät bzw. Dinamap TM plus der Firma Critikon) und der Mittlere Arterielle Druck (MAP) bestimmt. Der MAP errechnet aus:

$$\text{MAP} = \text{RR}_{\text{dia}} + 1/3 (\text{RR}_{\text{sys}} - \text{RR}_{\text{dia}}) \text{ mmHg}$$



wobei  $RR_{sys}$  dem systolischen Blutdruckwert und  $RR_{dia}$  dem diastolischen Blutdruckwert entspricht. Jede Minute wurde die Messung des MAP wiederholt.

Nach den ersten 3 Minuten erhielt der Proband eine 1,5 kg schwere Hantel in die rechte Hand gelegt, welche er bei ausgestrecktem Arm 3 Minuten halten sollte (Abbildung 11). Der folgende Anstieg des MAP wurde weiterhin min<sup>60</sup>tlich gemessen. Nach dieser Zeit wurde die Hantel wieder abgelegt und erneut 3 Minuten gemessen. Es erfolgte wieder die min<sup>60</sup>tliche Dokumentation des sich nun normalisierenden Blutdrucks.

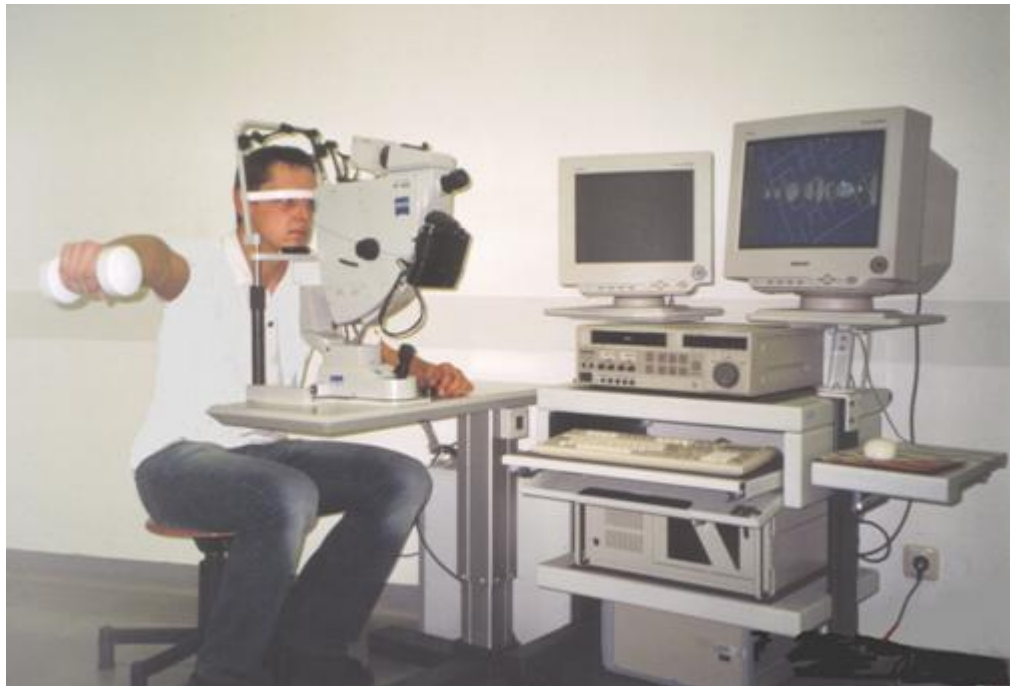


Abbildung 11: Proband w<sup>60</sup>hrend einer Messung mit dem RVA

#### 6.4. Auswertung und statistische Methoden

Für jede der vier Gruppen von Probanden erfolgte die Auswertung der Untersuchung in identischer Weise. Die Messung von neun Minuten wurde in drei Phasen zu je drei Minuten eingeteilt. Die Phasen gehen kontinuierlich ineinander über.

Zu Beginn des Versuches erfolgte eine dreiminütige Ausgangsmessung, welche als Phase I bezeichnet werden soll. Die hier gemessenen MAP-Werte 1-4 wurden gemittelt und als  $MAP_{bas}$  definiert.

Nach den ersten 3 Minuten erhielt der Proband eine 1,5 kg schwere Hantel in die rechte Hand gelegt, welche er bei ausgestrecktem Arm 3 Minuten halten sollte, dieser Abschnitt wird als Phase II bezeichnet. Der folgende Anstieg des MAP wurde weiterhin minütlich gemessen. Der höchst gemessene MAP-Wert dieser Phase (MAP 5-7) wurde als  $MAP_{max}$  bezeichnet. Wie folgt errechnete sich der unter Belastung erreichte Blutdruckanstieg  $\Delta MAP_{max}$  als

$$\Delta MAP_{max} = MAP_{max} - MAP_{bas}$$

Die in Phase III ermittelten MAP-Werte (8-10) wurden wieder gemittelt und als  $MAP_{end}$  bezeichnet.

Für die Messung der Gefäßweite mit dem RVA wurde das Messfenster nach Fundusdarstellung auf das zu messende arterielle Gefäß platziert, welches innerhalb der ersten bis zweiten Aufgabelung lag. Die gemessenen Gefäßweiten innerhalb der Phase I wurden gemittelt und dienten als Ausgangswert für die Gefäßweitenänderungen der Phasen II und III. Die Gefäßweiten der Phase II wurden jeweils alle 30 Sekunden gemittelt, so dass sich für die Belastungsphase 6 Mittelwerte für die Messreihen ergaben. Vor, während und nach dem Zeitpunkt der maximalsten Blutdrucksteigerung ( $MAP_{max}$ ) ergaben sich 3 Messreihen zu je 30 Sekunden. Die hier gemessenen Gefäßweiten wurden gemittelt und die resultierende Gefäßweitenänderung wurde zum Ausgangswert in Phase I in % berechnet.

In identischer Weise erfolgte die Mittelung der Gefäßweiten in halbmündigen Abständen in der Phase III. Bei noch teilweise andauernder Blutdruckerhöhung und somit bedingter Gefäßweitenänderung, wurde die letzte Messreihe der neunten Versuchsminute gegen die Gefäßweite der Phase I verglichen.

Durch das Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation erfolgte die Beratung und Anleitung zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten. Die Auswertung erfolgte mithilfe des SPSS-Programms 10.0 wie es vom Universitäts-Rechenzentrum zur Verfügung gestellt wird.

Für den Vergleich der Daten für Blutdruck und Gefäßweite innerhalb einer Probandengruppe, wurde ein verteilungsunabhängiger Test für 2 verbundene Stichproben (Wilcoxon-Test) angewandt. Es wurde jeweils auf Signifikanz zwischen den Phasen I und II und den Phasen I - III geprüft.

Um zu untersuchen, ob die Blutdruckanstiege in der Phase II in allen Gruppen vergleichbar sind, wurde der Mann-Whitney-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Hiermit konnten auch die resultierenden Gefäßweitenveränderungen der jeweiligen Gruppen zum Zeitpunkt des maximalsten Blutdruckanstiegs mit diesem Test miteinander verglichen werden.

## 7. Ergebnisse

### 7.1. Ergebnisse der Gruppe I

Es wurden 10 Personen untersucht, wovon 4 Personen weiblichen und 6 Personen männlichen Geschlechts waren. Die internistischen Daten dieser Personen sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Es waren keine Zwischenfälle während der Messungen zu verzeichnen. Manipulationen am Bulbus, Veränderung der Lichtintensität oder Veränderungen des intraokularen Druckes traten nicht auf.

Nr.	Diabetes- typ	Diabetes- dauer in Jahren	Insulin j/n	HbA1C [ %]	Blutzucker [mmol/l]	Visus
1	II	0	j	13,3	7,7	0,5
2	II	0	j	11,6	8,3	0,9
3	II	12	j	9,9	9,0	1,0
4	I	1	j	7,1	7,7	1,25
5	I	1	j	6,9	5,8	1,25
6	I	9	j	7,8	8,6	1,0
7	I	12	j	11,4	10,1	0,8
8	I	6	j	10,1	8,3	0,5
9	I	1	n	10,3	11,0	1,25
10	I	8	j	6,8	8,0	1,0

Tabelle 1: Internistische Daten der Gruppe I

Der MAP aller Probanden lag bei Beginn der Messung bei 91,4 ( $\pm 11,8$ ) mmHg. Unter Belastung in Phase II war bei allen Probanden ein Anstieg des MAP zu messen. Der MAP zeigte einen maximalen Anstieg auf 112,5 ( $\pm 12,9$ ) mmHg. Die Veränderung des MAP von Phase I gegen Phase II ist im statistischen Vergleich signifikant ( $p=0,005$ ). Nach Ende der Belastung erreichte der MAP einen durchschnittlichen Wert von 91,3 ( $\pm 11,6$ ) mmHg. Gegenüber Phase I des Versuchsablaufes ergab sich kein signifikanter Unterschied zum MAP der Phase III ( $p=0,953$ ).

Die folgenden Abbildungen der Blutdruckveränderungen sind als Boxplot-Diagramme dargestellt. Die graue Box stellt den Bereich der 50% mittleren Werte dar. Dies sind die Werte zwischen dem 25%- und dem 75%-Perzentil. Der Median, das 50%-Perzentil, wird durch den schwarzen Strich innerhalb der Box dargestellt. Die horizontal über und unter der Box verlaufenden Striche geben den größten und den kleinsten Wert an, welcher nicht als extremer Wert oder Ausreißer klassifiziert wird.

Phase I zeigt die gemittelten MAP in der Ausgangsphase. In der Phase II werden die gemittelten MAP der ersten, zweiten und dritten Minute der Belastung angezeigt. In der Phase III sind die gemittelten MAP in der Erholungsphase dargestellt (Abbildung 12).

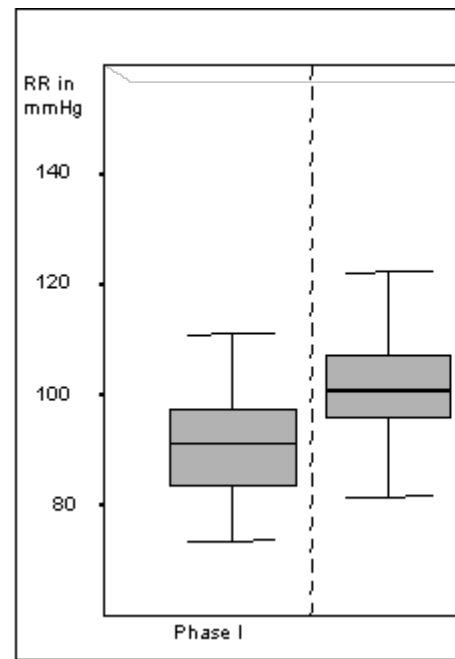
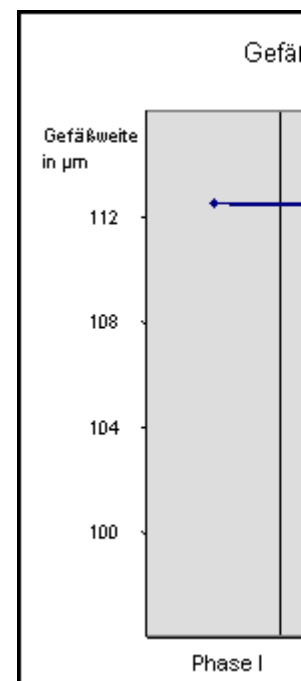


Abbildung 12: MAP-Werte der Diabetiker ohne Retinopathie

Unter Blutdruckerhöhung zeigten neun der zehn Probanden eine Vasokonstriktion in den Netzhautarteriolen. Die gemittelte Gefäßweite zu Beginn der Messung betrug 113,3 ( $\pm 16,9$ )  $\mu\text{m}$ . Zum Zeitpunkt der maximalsten Blutdrucksteigerung verengten sich die Gefäße um 7,65 ( $\pm 4,1$ ) % auf 104,4 ( $\pm 14,9$ )  $\mu\text{m}$ . Nach Ende der Belastung erreichten die Gefäße wieder eine durchschnittliche Weite von 113,8 ( $\pm 17,0$ )  $\mu\text{m}$  (Abbildung 13). Im statistischen Vergleich erreichte die Gefäßweite in Phase III ihren Ausgangswert von Phase I ( $p=0,508$ ).

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen den Verlauf der Gefäßweiten im Liniendiagramm. Die Gefäßweiten wurden in Phase I und in Phase III gemittelt und punktuell dargestellt. In der Phase der dreiminütigen Belastung wurde für jede Minute die Gefäßweite aufgetragen. Die Gefäßweite zum Zeitpunkt des maximalsten Blutdruckanstiegs ist in Abbildung 21 (Seite 42) als Boxplot dargestellt und in die entsprechenden Gruppen unterteilt.



A

Abbildung 13: Gefäßweiten der Diabetiker ohne Retinopathie

## 7.2. Ergebnisse der Gruppe II

10 Personen wurden der Untersuchung unterzogen (4 ♀, 6 ♂). Bei allen Probanden kam es unter Belastung zum Anstieg des MAP. Außer gewöhnliche Vorkommnisse oder Manipulationen traten nicht auf. Die klinische Datenbasis ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Nr.	Diabetes- typ	Diabetes- dauer in Jahren	Insulin j/n	HbA1C [%]	Blutzucker [mmol/l]	Visus
11	I	12	j	9,4	7,2	0,8
12	I	12	j	6,8	6,3	0,7
13	I	16	j	9,4	8,1	1,0
14	I	12	j	8,5	12,4	1,0
15	I	7	j	8,7	10,8	1,0
16	II	15	j	8,8	6,1	1,0
17	I	18	j	8,2	8,0	0,1
18	II	8	n	9,0	5,9	1,0
19	I	25	j	6,9	4,3	1,0
20	II	17	j	8,1	10,3	1,25

Tabelle 2: Internistische Daten der Gruppe II

Zu Beginn der Messung lag der MAP aller Probanden im Durchschnitt bei 92,6 (±8,1) mmHg. Zu einem signifikanten Blutdruckanstieg auf 117,3 (±13,3) mmHg kam es in Phase II ( $p=0,005$ ). In Phase III kehrte der MAP auf sein Ausgangsniveau bei 92,3 (±8,4) mmHg zurück. In der statistischen Untersuchung ergab sich kein Unterschied zwischen  $MAP_{bas}$  und  $MAP_{end}$  ( $p=0,959$ ). Die



folgende Abbildung 14 zeigt den MAP für jede Phase als Boxplot dargestellt. Wieder erfolgte in Phase II die dreifache, jeweils minutliche Darstellung.

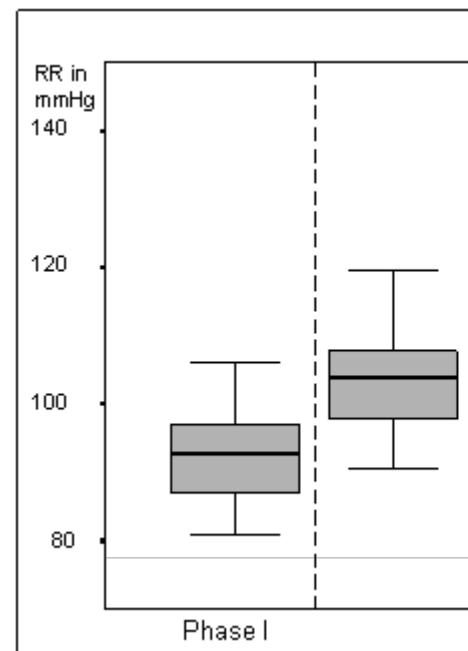


Abbildung 14: MAP-Werte der Diabetiker mit milder Retinopathie

Die Gruppe II zeigte zu Messbeginn eine durchschnittliche Gefäßweite von 109,3 ( $\pm 13,5$ )  $\mu\text{m}$ . In der Phase der Belastung kam es zu einer Gefäßverengung um -0,85% ( $\pm 4,3$ ) % auf 108,3 ( $\pm 13,9$ )  $\mu\text{m}$ . In Phase III wurde eine Gefäßweite mit 110,2 ( $\pm 13,5$ )  $\mu\text{m}$  ermittelt. Im Vergleich ist kein signifikanter Unterschied der Gefäßweiten in Phase I und Phase III nachzuweisen ( $p=0,878$ ). Folgende Abbildung 15 zeigt den Verlauf der Gefäßweite.

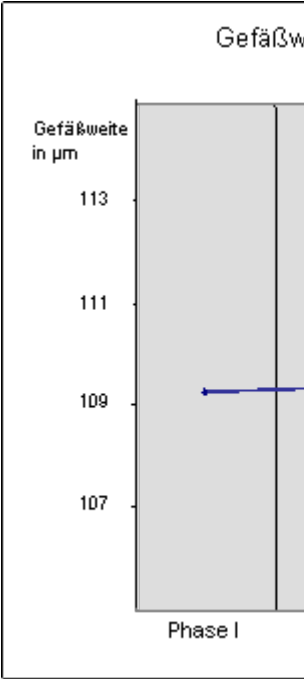


Abbildung 15: Gefäßweiten der Diabetiker mit milder Retinopathie

7.3. Ergebnisse der Gruppe III

Es wurden 3 Personen weiblichen und 7 Personen männlichen Geschlechts untersucht. Die internistischen Daten zeigt Tabelle 3.

Nr.	Diabetes- typ	Diabetes- dauer in Jahren	Insulin j/n	HbA1C [%]	Blutzucker [mmol/l]	Visus
21	II	23	j	8,9	12,7	0,6

22	II	16	j	8,3	8,8	0,8
23	II	2	j	9,3	7,2	0,4
24	II	11	j	9,0	8,6	0,4
25	II	16	j	9,0	15,2	0,2
26	II	1	j	7,4	11,8	0,8
27	I	6	j	7,8	9,7	0,3
28	I	19	j	12,2	10,2	0,7
29	I	24	j	10,5	12,2	0,4
30	I	22	j	6,7	6,9	0,7

Tabelle 3: Internistische Daten der Gruppe III

Der MAP<sub>bas</sub> betrug 101,6 ( $\pm$ 13,4) mmHg. In Phase II ergab sich ein signifikanter Blutdruckanstieg auf 125,2 ( $\pm$ 11,8) mmHg ( $p=0,005$ ). In Phase III ergab sich ein MAP<sub>end</sub> von 100,7 ( $\pm$ 11,2) mmHg. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied des MAP<sub>bas</sub> gegen MAP<sub>end</sub> ( $p=0,285$ ). Abbildung 16 zeigt den MAP im Verlauf.

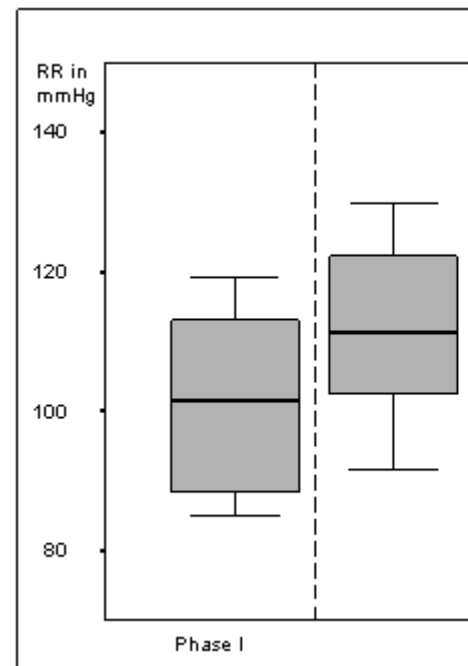


Abbildung 16: MAP-Werte der Diabetiker mit mäßiger bis schwerer Retinopathie

Die gemittelte Gefäßweite zum Messbeginn betrug 123,8 ( $\pm$ 18,5)  $\mu$ m. In Phase II hatten die Arterien eine Weite von 124,1 ( $\pm$ 17,3)  $\mu$ m, um in Phase III wieder auf einen Wert von 123,5 ( $\pm$ 15,2)  $\mu$ m zurückzukehren. Die statistische Untersuchung der Gefäßweiten ergab keinen Unterschied im Vergleich zu Beginn und am Ende der Messung ( $p=0,959$ ).

Die folgende Abbildung 17 stellt die Gefäßweiten dar, welche in Phase II wieder für jede Minute aufgeteilt wurden. Die Gefäßweite zum Zeitpunkt der maximalsten Blutdruckveränderung ist in Abbildung 21 (Seite 42) im Boxplot-Diagramm dargestellt.

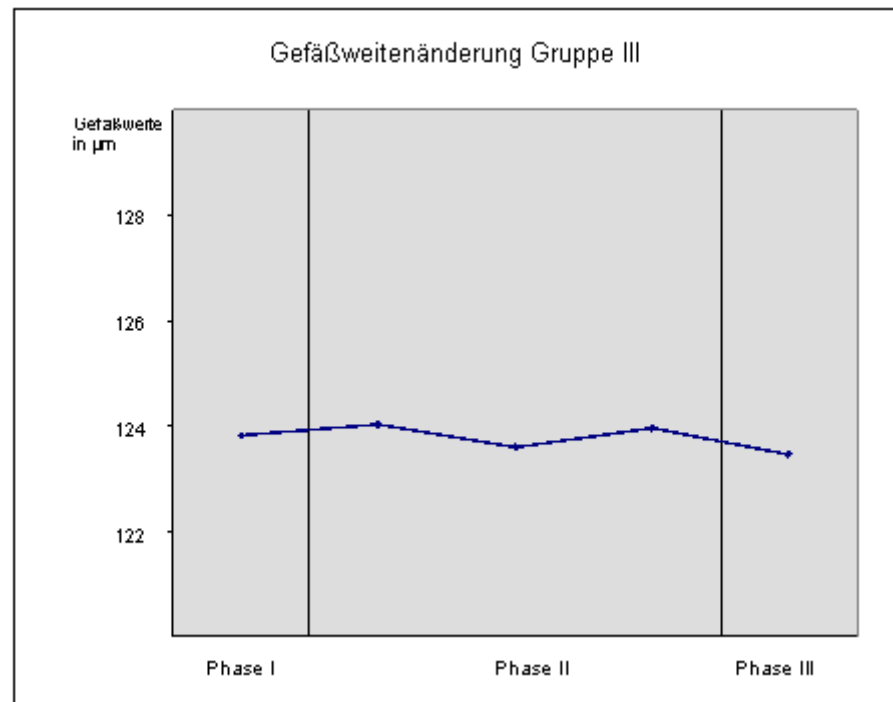


Abbildung 17: Gefäßweiten der Diabetiker mit mäßiger bis schwerer Retinopathie

#### 7.4. Ergebnisse der Gruppe IV

In dieser Gruppe wurden 10 Personen (5♀, 5♂) mit bestehender proliferativer diabetischer Retinopathie gemessen. In der Tabelle 4 sind die klinischen Parameter aufgeführt.

Nr.	Diabetes- typ	Diabetes- dauer in Jahren	Insulin j/n	HbA1C [%]	Blutzucker [mmol/l]	Visus
31	II	1	n	5,8	6,9	0,05
32	II	15	j	11,9	10,2	0,7
33	I	17	j	8,7	8,0	0,9
34	II	23	j	10,0	11,1	0,8
35	I	15	j	11,9	6,8	0,5
36	II	10	j	8,5	6,7	0,4
37	II	10	j	10,8	15,1	0,5
38	I	25	j	9,8	10,6	0,9
39	I	12	j	10,4	9,5	0,8
40	I	17	j	8,9	4,4	0,3

Tabelle 4: Internistische Daten der Gruppe IV

Es war bei allen Patienten ein Anstieg des Blutdruckes zu verzeichnen.  $MAP_{bas}$  betrug 95,4 (7,9) mmHg. Der Blutdruckanstieg in Phase II auf 117,5 (9,2) mmHg war signifikant ( $p=0,005$ ).  $MAP_{end}$  kehrte auf 96,5 (8,7) mmHg zurück und entsprach im statistischen Vergleich dem  $MAP_{bas}$  ( $p=0,919$ ).

Abbildung 18 zeigt für diese Gruppe die entsprechenden MAP-Werte. In Phase II, welche die dreiminütige Belastung beschreibt, wurde der MAP für jede Minute einzeln dargestellt.

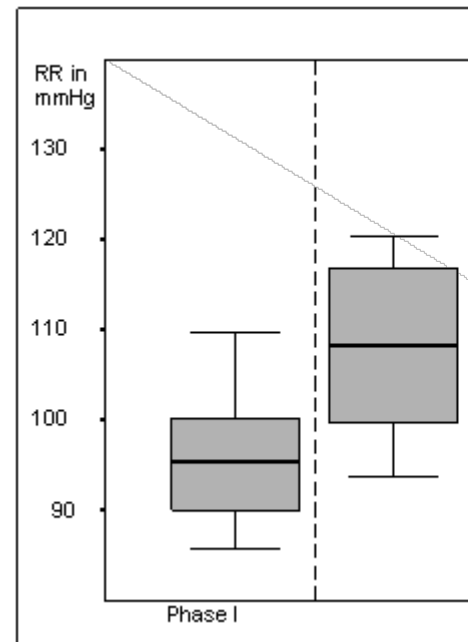
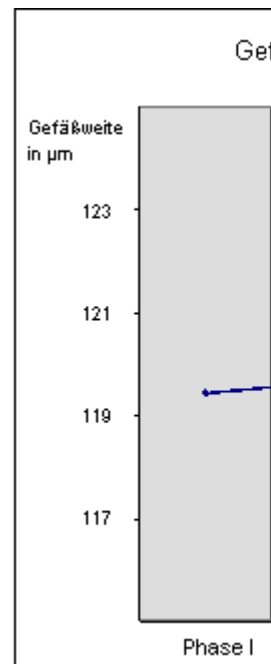


Abbildung 18: MAP-Werte der Diabetiker mit proliferativer Retinopathie

In Phase I lag eine Gefäßweite von 119,4 ( $\pm 9,7$ )  $\mu\text{m}$  vor. In der Zeit der maximalsten Belastung hatten die Gefäße eine Weite von 123,0 ( $\pm 9,4$ )  $\mu\text{m}$ . In der Zeit nach der Belastung wurde eine durchschnittliche Gefäßweite von 119,4 ( $\pm 10,5$ )  $\mu\text{m}$  gemessen. Die Gefäßweite erreichte ihren Ausgangswert wieder ( $p=0,959$ ). In der folgenden Abbildung 19 ist tendenziell eine Gefäßerweiterung in Phase II zu erkennen.



A

Abbildung 19: Gefäßweiten der Diabetiker mit proliferativer Retinopathie

## 7.5. Vergleich der vier Gruppen untereinander

### *Blutdruck*

Bei allen vier Gruppen ließ sich ein signifikanter Blutdruckanstieg nachweisen. In Gruppe I und in Gruppe IV lag der Zeitpunkt der maximalen Blutdrucksteigerung in der zweiten Minute der Belastungsphase. Bei Gruppe II und III erreichte der Blutdruck sein Maximum in der dritten Minute. Im t-Test für voneinander unabhängige Variablen ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,369$ ) im Anstieg der Blutdrücke unter den Gruppen, so dass die Blutdruckanstiege in allen vier Gruppen miteinander vergleichbar sind. Der durchschnittliche Anstieg aller vier Gruppen in Phase II betrug 22,9 ( $\pm 11,8$ ) mmHg.

Das nachfolgende Boxplot-Diagramm (Abbildung 20) zeigt den maximalen Blutdruckanstieg ( $\Delta \text{MAP}_{\text{max}}$ ) einer jeden Gruppe, welcher sich aus der Differenz



zwischen dem Maximalblutdruck ( $\text{MAP}_{\text{max}}$ ) und dem Ausgangsblutdruck ( $\text{MAP}_{\text{bas}}$ ) ergibt.

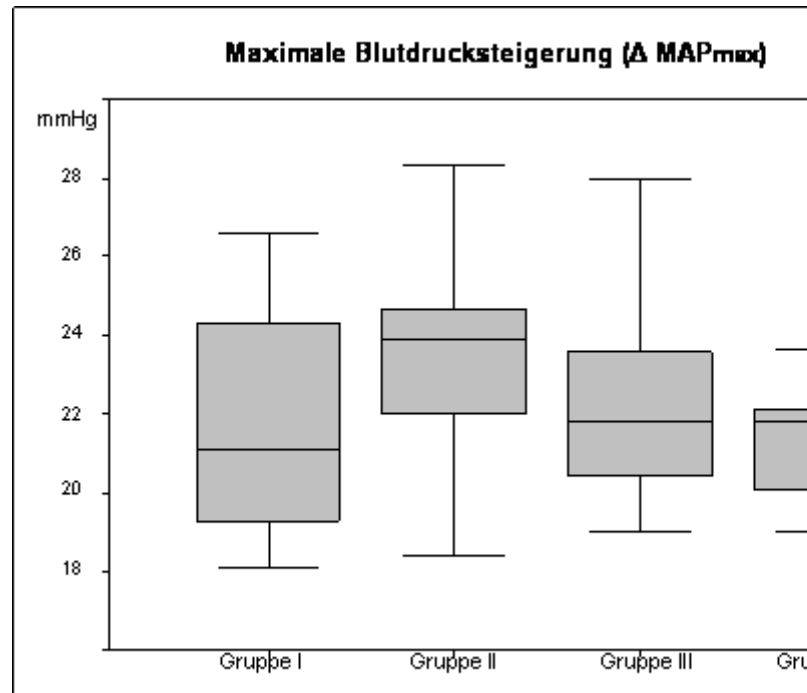


Abbildung 20: Maximaler Blutdruckanstieg bei Belastung

Gefäßweite

Im statistischen Vergleich nach Mann-Whitney zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Gefäßweitenänderung zwischen den Gruppen I und II ( $p=0,003$ ). Auch Gruppe I gegen Gruppe III ( $p=0,004$ ) und Gruppe I versus Gruppe IV waren hochsignifikant verschieden ( $p<0,001$ ). Jedoch ließ sich keine Signifikanz unter den Gruppen II und III ( $p=0,658$ ), und den Gruppen II und IV nachweisen ( $p=0,097$ ). Auch zwischen den Gruppen III und IV ließ sich kein signifikanter Unterschied errechnen ( $p=0,285$ ).

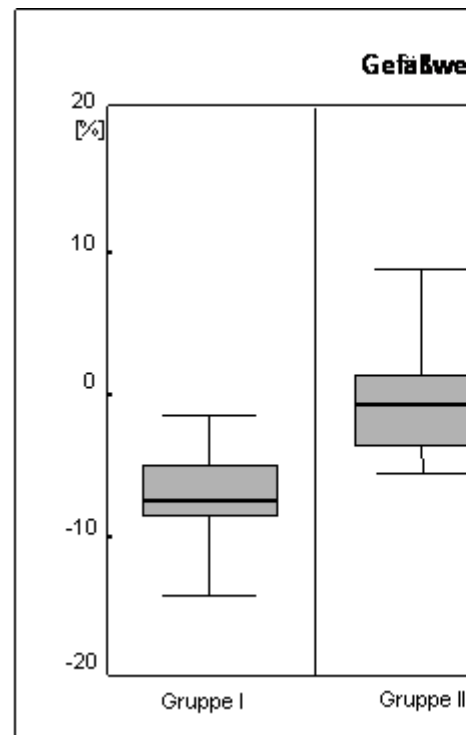


Abbildung 21: Gefäßweitenänderung zum Zeitpunkt des maximalsten Blutdruckanstiegs

Eine umfassende Darstellung der ermittelten Messdaten aller 40 Probanden gibt die nachfolgende Tabelle 5 wieder. Für die Phasen I und III wurden die gemessenen Gefäßweiten gemittelt. Die Phase II beschreibt die Gefäßweite zum Zeitpunkt der maximalen Blutdrucksteigerung.

Nr.	Alter	Ge- schlecht	$\Delta$ MAP [mmH]
1	36	m	24
2	57	w	27
3	57	m	20
4	34	m	19
5	41	w	26
6	33	m	14
7	18	w	20
8	34	w	17
9	41	w	21
10	47	w	21
11	50	w	24
12	24	w	19
13	28	m	16
14	37	m	22
15	32	w	14
16	61	m	29
17	31	m	30
18	63	m	18
19	41	w	25
20	55	m	34
21	64	m	22

22	60	w	43
23	52	m	19
24	56	m	28
25	64	m	20
26	49	w	25
27	41	m	10
28	28	m	25
29	30	m	18
30	30	w	25
31	32	w	20
32	55	m	16
33	24	w	19
34	54	m	19
35	28	w	15
36	61	w	33
37	61	w	38
38	38	m	41
39	44	m	9
40	50	m	27

Tabelle 5: Messdaten aller 40 Probanden

Die Ergebnisse zeigen, dass mit dem Retinal Vessel Analyzer eine Gefäßweitenänderung in jedem Stadium der diabetischen Retinopathie zu messen ist. Es ist zu erkennen, dass es einen deutlichen Sprung in der myogenen Antwort der retinalen Gefäße in der Gruppe der Diabetiker ohne Retinopathie gegenüber den Gruppen mit Retinopathie gibt. Eine signifikante Zuordnung innerhalb der Gruppe der Patienten mit Retinopathie, ob mit milder, schwerer oder proliferativer Retinopathie ist nicht sicher möglich, auch wenn eine Tendenz zu erkennen ist.

## 8. Diskussion

### 8.1. Gerätekategorie zur Untersuchung der retinalen Gefäße

Untersuchungen zur Messung des Gefäßdurchmessers reichen bis ins 19. Jahrhundert. Ruete (1852) versuchte mit Hilfe projizierter Marken auf die Netzhaut Gefäße zu messen. Erst durch die Entwicklung des Lobeck-Okulars gelang es brauchbare Ergebnisse zu erzielen (Lobeck 1935). Ende der fünfziger Jahre beschrieb Mikuni die Verwendung eines Messschraubenokulars mit zwei beweglichen Messmarken (Mikuni 1959).

Der derzeitige internationale Stand umfasst unterschiedlichste Methoden. Eine Methodengruppe umfasst Messungen an Fundusphotografien oder fluoreszenzangiographischen Bildern. Die erste fluoreszenzangiographische Darstellung der Netzhautgefäße gelang 1961 Novotny und Alvis (Novotny und Alvis 1961). Veränderungen des retinalen Blutflusses bei diabetischer Retinopathie konnten die Untersuchungen von Kohner et al zeigen (Kohner et al. 1975).

Die Auswertung anhand von Bildern oder deren fotografischen Negativen der Netzhaut ist gut geeignet um zu einem bestimmten Zeitpunkt den Gefäßstatus zu erheben. Gefäße können dann zum Beispiel mit beliebigen Längenmessern, mittels Densitometrie, Messprojektor oder computerunterstützter Bildverarbeitung vermessen werden. Hierzu liegen vielfältigste Studien vor (Bracher et al. 1997, Behrend 1966, George et al. 1990). Nachteilig sind Fehler durch das photographische Übertragungsverhalten, wie zum Beispiel Schrumpfungs-, Belichtungs- und Entwicklungsfehler. Eine kontinuierliche Darstellung über einen längeren Zeitraum ist nicht möglich. Zusätzlich stellen fluoreszenzangiographische Bilder immer eine invasive Maßnahme mit den bekannten Komplikationen dar.

#### 8.1.1. Scanning Laser Fluoreszenz Angiographie

Die Scanning Laser Ophthalmoskopie (SLO) bietet die Möglichkeit Geschwindigkeiten in makulären und epipapillären Kapillaren zu messen und Durchmesser und Passagezeiten zu bestimmen. Ein weiterer Vorteil ist die definitive anatomische Zuordnung der Messungen zu den Gefäßen.

Bei der SLO tastet ein energetisch niedriger Argon Laser Strahl die Retina ab. Die Energie der Laser-Illumination liegt deutlich niedriger unter der in der Fundusphotographie üblichen Energie. Eine konfokale Blende hält Streulicht und Reflexionen ab und das erzeugte Signal kann digital oder analog weiterverarbeitet werden. Die resultierenden Bilder weisen einen höheren Kontrast und eine bessere Orts- und Zeitauflösung auf (Koenig et al. 1990).

Bei der Untersuchung von Diabetikern mit diabetischer Retinopathie konnte eine deutliche Reduzierung der Flussgeschwindigkeit in den retinalen Kapillaren nachgewiesen werden (Wolf et al. 1992).

Nachteile dieses Systems sind jedoch der hohe Anschaffungspreis (75000,-Euro) und die hohen Anforderungen an den Untersucher. Da der Untersuchungsvorgang nicht automatisiert ist, sind die Messungen von Geschwindigkeiten aufwendig und zeitintensiv. Aufgrund der nur geringen Eindringtiefe des Laserstrahls kann nur der laminare Randstrom nicht jedoch der zentrale Blutstrom gemessen werden. Somit können nur Fließgeschwindigkeiten nicht jedoch Blutflussmessungen bestimmt werden.

### 8.1.2. Laser-Doppler-Flowmeter

Das Prinzip des Laser-Doppler-Flowmeters beruht auf der Wellenlängenänderung des Laserlichts bei der Reflexion an einem beweglichen Teilchen (Doppler-Effekt). Hieraus errechnet sich die Geschwindigkeit. Für die Berechnung des Blutflusses wird darüber hinaus die Gefäßweite benötigt, welche mit konventionellen Verfahren bestimmt werden kann. Unterschieden werden zwei Gerätetechnologien.

Das Scanning-Laser-Doppler-Flowmeter kennzeichnet eine limitierte Eindringtiefe (300µm) und ein Scanning-Modus (Bernd et al. 1998). Mit dem Laser-Doppler-Flowmeter erfolgt eine kontinuierliche Messung mit einer definierten Fläche. Mit dieser Technik konnte ein erhöhter Blutfluss in den Kapillaren von Patienten mit diabetischer Retinopathie im Vergleich zu gesunden Probanden gemessen werden (Garcia et al. 2002, Patel et al. 1992).

Weiterführende Lasertechnologien ermöglichen durch Variabilität der Eindringtiefe des Laserstrahls, komplexere Rechengänge, Bestimmung der Flussgeschwindigkeit, des Blutvolumens und des Blutflusses, die Anwendung zu erleichtern und eine höhere Genauigkeit zu erzielen. Ein Gerät ist das Heidelberg-Retina-Flowmeter (HRF).

Studien mit dem HRF zeigten eine Erhöhung des retinalen Blutflusses unter dem Einfluss von Flickerlicht (Michelson et al. 2002). Untersuchungen an 80 Diabetikern mit nichtproliferativer und proliferativer Retinopathie im Vergleich zu 49 Normalprobanden ergaben signifikante Veränderungen des Blutflusses in der Gruppe der Diabetiker in Abhängigkeit des Stadiums der Retinopathie. Probleme bereiteten die mangelnde Compliance der Probanden während der langen Untersuchung und durch ständige Verwackelungen aufgrund fehlender Fixation, so dass nur 75% der Daten verwertbar waren (Cuypers et al. 2000).

Eine Studie zur Autoregulationskapazität retinaler Gefäße konnte zeigen, dass die Regulation des retinalen Blutflusses bei Diabetikern abgeschwächt ist. Ein Unterschied in der Regulationskapazität bei provozierter Hyperglykämie bei Diabetikern im Vergleich zu normoglykämisch eingestellten Diabetikern konnte nicht erbracht werden (Dumskyj et al. 1999).

Um mit dem HRF reproduzierbare Daten zu erhalten, ist ein erfahrener Untersucher notwendig (Funk et al. 2000). Beste Reproduzierbarkeit der Messungen wurden in der oberflächlichen Schicht, gefolgt von der intermediären und der tiefen Schicht erzielt. Die Auswertung der quantitativen Messungen ist durch die Software und durch eine deutliche Ortsabhängigkeit eingeschränkt (Jonescu-Cuypers et al. 1998).

### 8.1.3. Der Langham-Ocular-Blood-Flowmeter (OBF)



Beim Langham-OFB wird aus pulssynchronen Oszillationen des intraokularen Drucks ein Wert für den Blutfluss des gesamten Auges errechnet.

Bei Patienten mit Diabetes ohne nachweisbare Retinopathie zeigte sich eine Abnahme des pulsatischen Blutflusses im Vergleich zu gesunden Patienten. Bei Auftreten einer diabetischen Retinopathie wurden mit zunehmender Ausprägung der Retinopathie erhöhte pulsatile Blutflüsse gemessen (Geyer et al. 1999).

Die okuläre Pulsamplitude ist ein indirektes Maß für die choroidale Durchblutung. Mit dem OFB konnte keine signifikante Änderung in der choroidalen Perfusion in den verschiedenen Stadien der Retinopathie bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes festgestellt werden (Schmidt et al. 2000).

#### **8.1.4. Farbcodierte Duplexsonographie**

Mit der farbcodierten Duplexsonographie lassen sich die Blutflussgeschwindigkeiten von orbitalen Gefäßen bestimmen (Guthoff et al. 1991).

In der Arteria ophthalmica wurden verminderte Flussgeschwindigkeiten bei Diabetikern mit Retinopathie im Vergleich zu Normalpersonen gemessen. Es zeigte sich weiterhin eine zunehmende Abnahme der Flussgeschwindigkeit mit der Progression der Retinopathie (MacKinnon et al. 2000).

In einer weiteren Studie in welcher Normalprobanden mit Patienten mit diabetischer Retinopathie verglichen wurden, zeigte sich ein erhöhter Widerstand in der Arteria centralis retina in der Gruppe der Patienten mit diabetischer Retinopathie. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß der periphere Gefäßwiderstand mit der Schwere der Retinopathie anstieg (Arai et al. 1998).

Die Duplexsonographie bietet den Vorteil der nichtinvasiven Untersuchung, welche beliebig wiederholt werden kann. Auch können mit dieser Methode orbitale Gefäße untersucht werden, die nur schwer zugänglich sind. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß neben einer Quantifizierung des Flusses eine Beurteilung der Gefäßanatomie möglich ist. Nachteilig sind die hohen Anforderungen an den Untersucher und die hohen Anschaffungskosten dieser Technologie (~120.000,- Euro).

#### 8.1.5. Colour-Doppler-optical-coherence-tomograph

Seit kurzer Zeit steht der Colour-Doppler-optical-coherence-tomograph (CDOCT) zur Verfügung. Er kombiniert das Laser-Doppler-Flowmeter mit der optischen Kohärenztomographie (OCT).

Die Auflösung des OCT liegt bei etwa 15 µm, welche damit deutlich unter derer von hochauflösenden Ultraschallgeräten (~40 µm) liegt (Koop et al. 1997). Durch die kurzen Kohärenzlängen eignet sich der OCT für die Darstellung oberflächennaher Gewebestrukturen. Durch die Kombination mit dem Laser-Doppler-Flowmeter lassen sich Blutflussdynamik, Pulsatilität und die Autoregulation von Gefäßen darstellen. Die Sequenz der Darstellung liegt bei 10 Millisekunden (Yazdanfar et al. 2003). Zusätzlich bietet das Gerät die Möglichkeit der dreidimensionalen Darstellung des untersuchten Gefäßes (Kehlet Barton et al. 1999).

Zur diabetischen Retinopathie liegen mit dieser Methode noch keine Daten vor.

Die Vorteile liegen in der einfachen und schnellen Methode, die bereits während der Untersuchung Ergebnisse liefert. Derzeit liegen nur wenige Untersuchungen mit diesem Gerät vor, da es sich noch in Erprobung befindet.

#### 8.1.6. Der Retinal Vessel Analyzer

Mit dem RVA können retinale Astgefäße in vivo untersucht werden. Die Regulationsfähigkeit einzelner Gefäßabschnitte, sowie deren regulative Reserven können in örtlichen und zeitlichen Zusammenhängen nicht invasiv gemessen und analysierte Fundusbilder am Fundus- und Datenmonitor in Echtzeit dargestellt werden.

Der RVA misst den Durchmesser der strömenden Erythrozytensäule innerhalb der Gefäße. Der Plasmarandstrom welcher sich zwischen Gefäßwand und Blutzellsäule befindet und auch die Gefäßwand werden hierbei nicht erfasst. Mithilfe von Farbstoffen, wie zum Beispiel Fluoreszein-Natrium, lässt sich der Plasmarandstrom kurzzeitig anfärben und so der tatsächliche Innendurchmesser bestimmen.

Der Messprozess erfolgt vollautomatisch und ist ohne Einfluss des Untersuchers auf festgelegte Messmarken. Über den Analysebereich und die Zeitauflösung des RVA wurde schon geschrieben.

Der RVA verfügt über eine permanente Fehlerüberwachung, welche insbesondere die Bild- und Kantenqualität überprüft. Unscharfe Bilder, Verwackelungen und Reflexionen gehen nicht in die Datenanalyse ein.

Die Bedienung des Gerätes ist nach kurzer Einarbeitungszeit möglich. Die zu untersuchenden Gefäße werden automatisch erkannt und es erfolgt eine ständige geräteinterne Anpassung des Kontrast- und Helligkeitsprofils. Bei ungenügender Messsicherheit wird der Messvorgang abgebrochen.

Seitens des Untersuchers ist darauf zu achten, dass der Patient mindestens eine Minute vor dem Messbeginn dem Messlicht ausgesetzt ist. Der Helligkeitsregler muss konstant eingestellt sein. Eine Nachführung und Überwachung der Netzhautkamera erfolgt zur Gewährleistung einer zentrischen Pupillenlage und der Reflexfreiheit im Bild während der Messungen.

Manipulationen am Auge während der Messung sind zu vermeiden, da dadurch bedingte Veränderungen des intraokulären Druckes zu Veränderungen des Gefäßverhaltens führen.

Die Messungen mit dem RVA sind beliebig wiederholbar und nichtinvasiv. Die Messung der Gefäßweite ist sehr genau (Polak et al 2000). Eine Blutflussbestimmung ist mangels Flussgeschwindigkeitsmessung nicht möglich. Weiterer Nachteil sind die hohen Anschaffungskosten für dieses Gerät (~125.000 Euro).

## 8.2. Blutdruckmessung

### 8.2.1. Oszillometrische Blutdruckmessung

In dieser Studie erfolgte die Messung mit dem Omron M3-L (vollautomatisches Blutdruckmessgerät) bzw. dem Dinamap TM plus der Firma Critikon.

Allen bisher zugelassenen indirekten Messverfahren ist das Manschettenprinzip gemeinsam. Dabei wird der Blutstrom durch den Druck in einer aufblasbaren, eine Extremität umschließenden Manschette ganz oder teilweise unterbrochen. Sinkt der Manschettendruck in den Bereich des systolischen Blutdrucks, erzeugt die gegen die Manschette anprallende Pulsdruckwelle Druckschwankungen zunächst zunehmender, dann abnehmender Amplitude in der Manschette. Das Amplitudenmaximum wird beim arteriellen Mitteldruck erreicht. Erst deutlich unterhalb des diastolischen Blutdrucks verschwinden die Oszillationen.

Da bei der oszillometrischen Methode der Signalaufnehmer die Manschette selbst ist, entfallen zusätzliche Geräteteile wie z.B. Mikrophon und Mikrophonleitungen. Um eine optimale Signalaufnahme zu gewährleisten, ist darauf zu achten, dass die Manschette beim Anlegen am Oberarm möglichst auf die Arteria brachialis zentriert wird.

Ein bisheriger Nachteil dieser Messmethode, ist die apparative Beschränkung der Blutdruckmessung. Das Aufpumpen der Manschette belastet den Patienten und verändert den tatsächlichen Blutdruck. Kontinuierliche Blutdruckmessungen sind nicht möglich, außerdem muss zwischen zwei Messungen eine Messpause von mindestens 1 Minute eingelegt werden, um einen Blutstau im Arm zu vermeiden, der die Messergebnisse verfälscht. Der Druckablassvorgang dauert ca. 30 s - 60 s, so dass kurzzeitige Blutdruckschwankungen nicht erfasst werden können. Außerdem werden systolischer und diastolischer Blutdruck zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen, so dass bei Blutdruckveränderungen während der Messung ein falsches Ergebnis angezeigt wird.

### **8.2.2. Intraarterielle Blutdruckmessung**

Bei der intraarteriellen Messung befindet sich ein Elektromanometer entweder im Körper an der Spitze eines Katheters (Katheter-Tip-Manometer) oder außerhalb des Körpers am Ende eines mit Flüssigkeit gefüllten Kathetersystems. Hydrostatischer Bezugspunkt ist die Aortenwurzel des Patienten. Bei jeder dieser beiden Vorgehensweisen sind statische Eichungen des Manometers mit unterschiedlichen Druckstufen im Referenzsystem notwendig.

Der Einsatz dieser Messmethode verbietet sich aufgrund ihrer Invasivität.

### **8.2.3. Indirekte kontinuierliche Blutdruckmessung**

Eine zurzeit noch vor allem für wissenschaftliche Fragen bedeutsame Weiterentwicklung des Riva-Rocci-Prinzips ist eine Fingermanschette (FINAPRES, PORTAPRES), deren fortlaufend gemessener Druck dem intraarteriellen Druck augenblicklich angepasst wird. Dies wird durch eine lichtplethysmographische Messung des Fingervolumens ermöglicht. So ist erstmals eine indirekte Blutdruckmessung von Schlag zu Schlag möglich, die bei raschen Änderungen des Blutdrucks wichtig sein kann. Für die Blutdruckbestimmung ist eine einmalige Kalibrierung des Systems auf den Probanden erforderlich.

Diese Technologie eignet sich besonders zur Blutdruckverlaufskontrolle. Messungen über 24 Stunden zeigten eine gute Reproduzierbarkeit (Voogel und van Montfrans 1997). In einer vergleichenden Studie mit der intraarteriellen Blutdruckmessung ergaben sich zu hoch gemessene Blutdruckwerte mit der Fingermanschette (Constant et al. 1999). Dies ist auf die physiologischen Besonderheiten der Fingerarterien, welche dem sympathischen Nervensystem unterliegen, zurückzuführen.

Eine deutsche Studie zeigte mit dem PORTAPRES-Gerät vergleichend mit einer invasiven Messung eine zuverlässige Blutdruckbestimmung (Eckert und Horstkotte 2002).

Eine weitere Möglichkeit der kontinuierlichen Blutdruckbestimmung erfolgt nach dem tonometrischen Messprinzip (COLIN-Gerät). Diese besteht aus einer Absolut-Blutdruckmessung mittels Oberarmmanschette und der tonometrischen Methode am Handgelenk. Die tonometrische Methode ist eine physikalische Druckmessung, die durch die Oberarmmanschettenmessung kalibriert wird. Durch die Platzierung des Tonometriesensors am Handgelenk kann die Messung über lange Zeiträume ohne Beeinflussung der Blutzirkulation in der entsprechenden Hand durchgeführt werden.

Untersuchungen des Blutdruckes mit dem COLIN-Gerät zeigten sich im Vergleich mit der Fingermanschette als zuverlässiger in der klinischen Anwendung (Birch und Morris 2003, Nelesen und Dimsdale 2002).

## **8.3. Provokationsmethoden**

### **8.3.1. Blutdruckerhöhung**

Der Blutdruck stellt ein Stellglied zur Regulation der Mikrozirkulation dar. Durch eine Erhöhung des Druckgradienten kann eine autoregulative, myogene Gefäßantwort ausgelöst werden.

Untersuchungen haben gezeigt, dass trotz Blutdruckerhöhung der intraokuläre Druck gleich blieb (Robinson et al. 1986). Mittels Laser-Doppler-Technik gelang es, bei Blutdruckveränderung eine konstante Fließgeschwindigkeit des Blutes zu bestimmen (Dumskyj et al. 1996). Diese setzt eine intakte präkapilläre Autoregulation voraus.

Eine Erhöhung des Blutdruckes kann man pharmakologisch oder durch isometrische Belastung erzielen. Der Einsatz von Pharmaka ist jedoch immer mit einem gewissen Risiko für den Probanden verbunden. Es ist eine invasive Maßnahme, deren Wirkung auf die Gefäße nicht sicher abgeschätzt werden kann.

In den durchgeführten Untersuchungen wurden die Patienten isometrisch, durch das Ausstrecken einer 1,5 kg Hantel belastet. Dadurch bedingt kommt es zur Sympathikusinnervation, welches eine Blutdrucksteigerung zur Folge hat. Da die Netzhautgefäße über keine sympathische Innervation verfügen, ist die Gefäßreaktion an der Netzhaut als direkte Antwort des Gefäßes auf Druckänderung zu werten.

Eine weitere Möglichkeit der Blutdruckerhöhung stellt die ergometrische Belastung auf dem Fahrrad dar. Komplizierend ist jedoch die durch die permanente Bewegung bedingte Störung der Messung, da der Kopf beziehungsweise das Auge für die Untersuchung ruhig gehalten werden müssen.

Die Messergebnisse haben gezeigt, dass es bei allen Probanden zu einem signifikanten Blutdruckanstieg kam. Weiterhin zeigten diejenigen Diabetiker ohne Retinopathie auf eine Blutdruckerhöhung eine Gefäßreaktion, die im Einklang steht mit den Ergebnissen zuvor gemessener Probanden ohne Erkrankung. Bei einem gemittelten Blutdruckanstieg von 22,8 (±6,0) mmHg erfolgte eine Vasokonstriktion von -5,5 (±2,2) % (Blum et al. 1999). Die Diabetiker ohne Retinopathie zeigten bei einem durchschnittlichen Blutdruckanstieg von 20,9 (±3,8) mmHg eine Vasokonstriktion von -6,5 (±5,2) %. Folglich ist die myogene Antwort

retinaler präkapillärer Gefäße bei an Diabetes erkrankten Personen ohne Retinopathie als intakt zu betrachten.

Diese genutzte Provokationsmethode könnte ein Test für die frühe endotheliale Dysfunktion sein. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich durch Blutdrucksteigerung eine Änderung des Gefäßverhaltens schon beim klinischen Auftreten einer Retinopathie.

### 8.3.2. Sauerstoff- und Carbogeninhalation

Der Einfluss der Atemgaszusammensetzung auf die retinale Durchblutung ist schon seit längerem bekannt (Schütttauf et al. 1998). Mit dem RVA wurde der Einfluss von Sauerstoffatmung und Carbogenatmung auf die retinalen Gefäße untersucht (Lang et al. 1997, Lanzl et al. 2000). Da diese Methode nichtinvasiv und für den Patienten nicht belastend ist, stellt sie eine weitere Möglichkeit der Provokation im Gegensatz zur Blutdrucksteigerung dar.

In einer neueren Studie wurden 40 Patienten mit Diabetes mellitus zu je vier Gruppen mit milder, schwerer, proliferativer und ohne Retinopathie eingeteilt. Nach 5-minütiger 100%-iger Sauerstoffatmung zeigten die Diabetiker ohne und mit nichtproliferativer Retinopathie eine Vasokonstriktion der retinalen Gefäße um 6%. Bei der Gruppe mit proliferativer Retinopathie wurde eine Vasodilatation von +2.5% (+/-4,7) gemessen (Blum et al. 2003).

An gesunden Probanden konnte gezeigt werden, daß es altersbedingt zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Vasokonstriktion der retinalen Gefäße nach reiner Sauerstoffatmung kommt. So ließ sich eine signifikant höhere Vasokonstriktion bei jüngeren Probanden auslösen als bei älteren (Blum et al. 2001). Die Alterskorrelation muss beim klinischen Einsatz der Inhalationsprovokation berücksichtigt werden.



## 8.4. Die Pathogenese der Retinopathia diabetica

Eine eindeutige und detaillierte Klärung der biochemischen Abläufe in der Entstehung der Retinopathia diabetica ist bis heute nicht erfolgt. Sicher zu sagen ist jedoch, daß die Ursache der biochemischen Störungen die chronische Hyperglykämie ist.

Fünf wesentliche Strukturveränderungen in den Kapillaren der Netzhautgefäße bei Diabetikern sind bekannt (Hamilton et al. 1996).

- Endotheliale Dysfunktion
- Mikroaneurysmen
- azelluläre Kapillaren
- Basalzellmembranverdickung
- Perizytenverlust

In hyperglykämischen Phasen wird die Aldose-Reduktase aktiviert, womit es zu einer Sorbitolakkumulation durch vermehrte Produktion und einer Störung der Na-K-ATPase-Aktivität kommt. Sorbitol ist zellmembrangngig und führt somit zu osmotischen Dysregulationen (Ulbig et al. 1993). Es resultiert eine Basalmembranverdickung mit der Folge der Zerstörung der eingelagerten Perizyten.

Das Gefäßendothel setzt als endokrines Organ zahlreiche vasoaktive Faktoren frei. Sie führen zur endothelvermittelten Vasodilatation oder konstriktion. Der wichtigste, vom gesunden Endothel freigesetzte Vasodilatator ist das Stickstoffmonooxid (NO). Dessen Freisetzung wird aktiviert durch strömungsbedingte Scherkräfte, aber auch durch zahlreiche vasoaktive Faktoren, wie zum Beispiel Bradykinin und Acetylcholin. Weiterhin wurde die Rolle des NO bei der Hemmung von Thrombozytenadhäsion und aggregation festgestellt (Mellion et al. 1981). Die Mono- und Leukozytenmigration und die Proliferation glatter

Muskelzellen werden durch NO inhibiert. Die NO-Synthetase-Expression wird durch Hyperglykämie gehemmt (Chakravarthy et al. 1998).

Verschiedenste Glykierungsprodukte, Oxidations-, Eliminierungs- und Kondensationsreaktionen führen in Gegenwart hoher Glukosekonzentrationen zur Entstehung von irreversibel zuckerquervernetzten Proteinen, welche auch Advanced Glycation Endproducts, kurz AGEs genannt werden. Es liegen Studien für unterschiedlichste Gewebearten vor (Brownlee et al. 1988).

Die AGEs schädigen nicht nur den Extrazellularraum durch Quervernetzung kollagener Fasern, sondern betreffen auch die intrazelluläre Matrix. So ist die konstitutive Stickstoffmonooxid (NO) - Synthetase durch AGEs vermindert ausgeprägt. Stickstoffmonooxid und Sauerstoff bilden die wichtigen Regulatoren des Tonus der Perizyten und damit der Kapillaren (Haeffliger et al. 1997). An Mitochondrien konnten AGE - vermittelte Schädigungen analysiert werden, welche zur Apoptose und damit zum Untergang der Perizyten führen (Gaenger et al. 2002). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass über einen Hypoxia inducible factor (Ozaki et al. 1999), welcher seinerseits den Vascular endothelial growth factor (VEGF) aktiviert (Williams 1997, Pe'er et al. 1996), AGEs Proliferationen an den Netzhautgefäßen auslösen (Satoh et al. 1997).

Beschrieben wurde unter anderem eine vermehrte Ablagerung der AGEs an Basalmembranen und eine erhöhte Induktion der Vasokonstriktion durch Endothelin-1 Aktivierung (Bierhaus et al. 1998).

Ein weiterer wichtiger Faktor der in Zusammenhang mit komplexen Veränderungen der diabetischen Retinopathie steht, ist die verstärkte Bildung von Diazylglycerol, welches seinerseits die Proteinkinase C bildet. Proteinkinase C ist ein Modulator von Gefäßpermeabilität und Kontraktilität. Es reguliert die Wachstumsfaktor- und Matrixsynthese. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß sich unter Gabe von Proteinkinase C - Inhibitoren die Gefäßfunktion unter Hyperglykämie verbesserte (Feener und King 1997).

All die beschriebenen Mechanismen führen letztlich zu dem Leitbild der Endothelialen Dysfunktion. Eine Störung des Endothels bewirkt eine reduzierte NO-Freisetzung und die Blutfluss-abhängige Vasodilatation geht verloren. Bei Hyperlipidämie induzieren oxidierte Low-density-Lipoproteine (LDL) die Funktionsstörung des Endothels. Erhöhter Blutzucker bedingt eine gesteigerte Glykosylierung verschiedener Proteine und verursacht so auch eine Modifikation der LDL. Vermehrt gebildete Sauerstoff-Radikale reduzieren ebenfalls die NO-Verfügbarkeit und wirken stark zellschädigend.

Sonografisch konnte nachgewiesen werden, dass es zu einer Verbesserung einer bestehenden endothelialen Dysfunktion nach Einleitung einer Insulintherapie bei TYP II Diabetikern mit schlechter Blutzuckereinstellung kommt (Gachtgens 1980).

All den beschriebenen Einflüssen ist gemeinsam, dass sie direkt oder indirekt zu oxidativen Stress und somit zur Bildung verschiedener Sauerstoffradikale führen. Dadurch werden komplexe biochemische Abläufe in den Zellen beeinflusst, die dann die beschriebenen Spätfolgen bedingen können.

## 9. Schlussfolgerungen

Die hier erfolgten Untersuchungen bestätigen, dass Patienten mit einem langfristig bestehenden Diabetes mellitus eine signifikant schlechtere myogene Antwort auf Blutdrucksteigerung zeigen. Eine hemodynamische Störung ist ein wesentlicher pathogenetischer Faktor bei der Entstehung der Retinopathia diabetica.

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass es mit dem RVA möglich ist, funktionelle Störungen einer sich entwickelnden Retinopathie frühzeitig zu erkennen. Interessanterweise gibt es eine deutliche Verschlechterung in der myogenen Antwort der Gefäße bei Diabetikern mit milder Retinopathie gegenüber den Probanden ohne morphologisch nachgewiesene Retinopathie. Patienten mit schon bestehender Retinopathie zeigen innerhalb der Gruppen mit milder, schwerer und proliferativer Retinopathie keine signifikante Änderung in der myogenen Antwort der retinalen Gefäße. Dieses bestätigt die zuverläßigen Ausführungen einer frühen funktionellen Störung der autoregulativen Kapazität.

Im klinischen Einsatz können an Diabetes mellitus erkrankte Menschen mit dem RVA nicht invasiv untersucht werden und einer entsprechenden Therapie zugeführt werden. Es muss gesagt werden, dass der RVA die bisherige Diagnostik nicht ersetzen kann. Jedoch ist diese Untersuchungsmethode gut geeignet funktionelle diabetische Gefäßveränderungen frühzeitig zu erkennen. Inwieweit Therapien wie zum Beispiel eine adäquate Blutzuckereinstellung oder eine Laserkoagulation hiermit zu überwachen sind oder welchen Einfluss verschiedene Faktoren auf die myogene Antwort haben, bleibt zu untersuchen.

## 10. Literatur

- ◆ Arai T, Numata K, Tanaka K, Kiba T, Kawasaki S, Saito T, Satoh S, Sekihara H. 1998. Ocular arterial flow hemodynamics in patients with diabetes mellitus. *J Ultrasound Med*, 17: 675-681.
- ◆ Bachmann K, Blum M, Brändel C, Scherf C, Vilser W, Strobel J. 1998. Der Einfluss von Rauchen auf die retinale Mikrozirkulation. *Ophthalmologe*, 95: 143.
- ◆ Bachmann K, Vilser W, Riemer Th, Strobel J, Lang GE. 1997. The effect of oxygen inhalation on retinal vessels. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38: 779.
- ◆ Bachmann K, Voigt E, Blum M, Scherf C, Strobel J. 1999. Beeinflusst Nikotin die retinale Mikrozirkulation? *Ophthalmologe*, 96: 172.
- ◆ Bayliss WM. 1902. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Phys*, 28: 220-231.
- ◆ Behrend T. 1966. Scanning densitometer for photographic fundus measurements. *Am J Ophthalmol*, 62: 689-693.
- ◆ Berger M. Hrsg. 1995. Diabetes mellitus. München: Urban und Schwarzenberg, 495-511.
- ◆ Bernd AS, Pillunat LE, Köller U, Böhm AG, Kuba GB [Abstract]. 1998. Scanning-Laser-Doppler-Flowmeter und Laser-Doppler-Flowmeter bei Glaukompatienten und gesunden Personen. Hamburg: 96. Jahrestagung der DOG.
- ◆ Bierhaus A, Hofmann M, Ziegler R, Nawroth PP. 1998. AGEs and their interaction with AGE-Receptors in vascular disease and diabetes mellitus. *Cardiovasc Res*, 37: 586-600.
- ◆ Birch AA, Morris SL. 2003. Do the Finapres and Colin radial artery tonometer measure the same blood pressure changes following deflation of thigh cuffs? *Physiol Meas*, 24: 653-60.
- ◆ Blum M, Bachmann K, Brändel C, Strobel J [Abstract]. 1999. Einfluss des Blutglukosespiegels auf die myogene Autoregulation der Netzhautarterien. Hamburg: Regulation und Quantifizierung der okulären Perfusion IX. Workshop

- ◆ Blum M, Bachmann K, Pietscher S, Bräuer-Burchardt C, Vilser W, Strobel J. 1997. Online-Messung retinaler Arterienste bei Typ-II-Diabetikern. *Ophthalmologe*, 94: 724-727.
- ◆ Blum M, Bachmann K, Strobel J. 2000. Age-correlation of blood pressure induced myogenic autoregulation of human retinal arterioles in 40 volunteers. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 217: 225-30.
- ◆ Blum M, Bachmann K, Wintzer D, Riemer Th, Vilser W, Strobel J. 1999. Noninvasive measurement of the Bayliss-effect in retinal autoregulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 237: 296-300.
- ◆ Blum M, Kubetschka U, Hunger-Dathe W, Bachmann K, Möller UA, Strobel J. 2000. Autoregulation retinaler Arteriolen bei Patienten mit Diabetes mellitus und Normalprobanden. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 216: 40-44.
- ◆ Blum M, Scherf C, Bachmann K, Strobel J. 2001. Alterskorrelierte Kontraktilität retinaler Arteriolen bei Sauerstoffatmung. *Ophthalmologe*, 98: 265-268.
- ◆ Blum M, Scherf C, Bachmann K, Strobel J. 1999. Kontraktilität retinaler Arterien bei Sauerstoffatmung. *Ophthalmologe*, 96: 172.
- ◆ Blum M, Vollrath D, Bartke T, Bachmann K, Strobel J. 2003. Diabetische Retinopathie - Kontraktilität retinaler Arteriolen unter Sauerstoffatmung. *Ophthalmologe*, 100: 306-309.
- ◆ Bracher D, Dozzi M, Lotmar W. 1979. Measurement of vessel width on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 211: 35-48.
- ◆ Brownlee M, Cerami A, Vlassara A. 1988. Advanced products of nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes Metab Rev*, 4: 437-451.
- ◆ Chakravarthy U, Hayes RG, Stitt AW, McAuley E, Archer DB. 1998. Constitutive nitric oxide synthase expression in retinal vascular endothelial cells is suppressed by high glucose and advanced glycation end products. *Diabetes*, 47: 945-952.
- ◆ Constant I, Laude D, Elghozi JL, Murat I. 1999. Assessment of short-term blood pressure variability in anesthetized children: a comparative study between intraarterial and finger blood pressure. *J Clin Monit Comput*, 15: 205-214.
- ◆ Cuypers MH, Kasanadjo JS, Polak BC. 2000. Retinal blood flow changes in diabetic retinopathy measured with the Heidelberg scanning laser Doppler flowmeter. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 238: 935-941.

- ◆ Dumskyj MJ, Eriksen JE, Dor◆ CJ, Kohner EM. 1996. Autoregulation in human retinal circulation: Assessment using isometric exercise, Laser-Doppler velocimetry, and computer-assisted image analysis. *Microvasc Res*, 51: 378-392.
- ◆ Dumskyj MJ, Kohner EM. 1999. Retinal blood flow regulation in diabetes mellitus: impaired autoregulation and No detectable effect of autonomic neuropathy using laser doppler velocimetry, computer assisted image analysis, and isometric exercise. *Microvasc Res*, 57: 353-356.
- ◆ Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. 1995. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 113: 1144-1155.
- ◆ Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. 1985. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 103: 1796-1806.
- ◆ Eckert S, Horstkotte D. 2002. Comparison of Portapres non-invasive blood pressure measurement in the finger with intra-aortic pressure measurement during incremental bicycle exercise. *Blood Press Monit*, 7: 179-183.
- ◆ Feener EP, King GL. 1997. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet*, 350: 9-13.
- ◆ Fisher B, Frier BM. 1990. Evidence for a specific heart disease of diabetes in humans. *Diabet Med*, 7: 478-489.
- ◆ Funk J, Muller-Velten R, Ne◆ T. 2000. Retinale Blutflussmessung mit dem Heidelberg Retina Flowmeter: Reproduzierbarkeit und Effekt von Timolol. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 217: 263-268.
- ◆ Gaehtgens P. 1980. Flow of blood through narrow capillaries: Rheological mechanism determining capillary hematocrit and apperent viscosity. *Biorheology*, 17: 183-189.

- ◆ Gaenger H, Neumayr G, Marschang P, Sturm W, Lechleitner M, Foger B, Kirchmair R, Patsch J. 2002. Effect of insulin therapy on endothelium-dependent dilation in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*, 89: 431-434.
- ◆ Garcia JP, Garcia PT, Rosen RB. 2002. Retinal blood flow in the normal human eye using the canon laser blood flowmeter. *Ophthalmic Res*, 34: 295-299.
- ◆ George GS, Wolbarsht ML, Landers MB. 1990. Reproducible estimation of retinal vessel width by computerized microdensitometry. *Int Ophthalmol*, 14: 89-95.
- ◆ Geyer O, Neudorfer M, Snir T, Goldstein M, Rock T, Silver SM, Bartov E. 1999. Pulsatile ocular blood flow in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol Scand*, 77: 522-525.
- ◆ Gilmore JP, Cornish KG, Rogers SD, Joyner WL. 1980. Direct evidence for myogenic Autoregulation of the microcirculation in the hamster. *Circ Res*, 47: 226-230.
- ◆ Grehn F, Leydhecker W. 1995. *Augenheilkunde*. 26 Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- ◆ Guthoff RF, Berger RW, Winkler PW, Helmke K, Chumbley LC. 1991. Doppler ultrasonography of the ophthalmic and central retinal vessels. *Arch Ophthalmol*, 109: 532-536
- ◆ Haefliger IO, Chen Q, Anderson DR. 1997. Effect of oxygen on relaxation of retinal pericytes by sodium nitroprusside. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235: 388-392.
- ◆ Hamilton AMP, Ulbig MW, Polkinghorne P. 1996. *Management of diabetic retinopathy*. London: BMJ Publishing Group.
- ◆ Hickam JB, Frayser R, Ross J. 1963. A study of retinal venous blood oxygen saturation in human subjects by photographic means. *Circulation*, 27: 375-385.
- ◆ Hogan MJ, Feeney L. 1963. The ultrastructure of the retinal blood vessels. II. The small vessels. *J Ultrastr Res*, 9: 29-46.
- ◆ Inoue M, Tsukahara Y. 1997. Vascular optic neuropathy in diabetes mellitus. *Jpn J Ophthalmol*, 41: 328-331.
- ◆ Johnson PC. 1968. Autoregulatory responses of cat mesenteric arterioles measured in vivo. *Circ Res*, 22:199-212.



- ◆ Jonescu-Cuypers CP, Baum UE, Bartz-Schmidt KU, Lenz BH. 1998. Variabilität des Blood Flows in retinalen Kapillaren und in der Papille in normalen Augen gemessen mit dem Heidelberg Retina Flowmeter. *Ophthalmologie*, 95: 152
- ◆ Kehlet Barton J, Izatt JA, Kulkarni MD, Yazdanfar S, Welch AJ. 1999. Three-dimensional reconstruction of blood vessels from in vivo color Doppler optical coherence tomography images. *Dermatology*, 198: 355-361.
- ◆ Klein R, Klein BE, Moss SE. 1989. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes Metab Rev*, 5: 559-570.
- ◆ Klinke R, Silbernagel S, Hrsg. 1994. *Lehrbuch der Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 142-153.
- ◆ Koenig F, Timberlake G, Jalkh A, Trempe C, van de Velde F, Coscas G. 1990. Scanning laser ophthalmoscopy. Its value in macular diseases. *J Fr Ophtalmol*, 13: 253-258.
- ◆ Kohner EM, Hamilton AM, Saunders SJ, Sutcliffe BA, Bulpitt CJ. 1975. The retinal blood flow in diabetes. *Diabetologia*, 11: 27-33.
- ◆ Kohner EM, Sharp PS. 1987. Diabetic retinopathy. In: Alberti KGMM, Krall LP. *The Diabetes Annual*. Amsterdam: 252-288.
- ◆ Koop N, Brinkmann R, Lankenau E, Flache S, Engelhardt R, Birngruber R. 1997. Optische Kohärenztomographie der Kornea und des vorderen Augenabschnitts. *Ophthalmologie*, 94: 481-486.
- ◆ Kohnel W. 1992. *Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie*. 8. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 170-185.
- ◆ Lang GE, Vilser W, Riemer Th, Bachmann K, Bräuer-Burchhardt CH, Lang GK. 1997. Reactions of retinal branch vessel diameter to carbogen provocation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 38: 780.
- ◆ Lanzl IM, Witta B, Kotliar K, Vilser W. 2000. Reaktion retinaler Gefäßdurchmesser auf 100% O<sub>2</sub>-Atmung--funktionelle Messung mit dem Retinal Vessel Analyzer an 10 Probanden. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 217: 231-235.
- ◆ Laties EM. 1967. Central retinal artery innervation. Absence of adrenergic innervation to intraocular branches. *Arch Ophthalmol*, 11: 405-409.

◆ Lemmen KD, Ulbig M, Bornfeld N, Gerke E. 1997. Stadieneinteilung und Lasertherapie der diabetischen Retinopathie und Makulopathie. In: Leitlinien der Initiativgruppe ◆Fr◆herkennung diabetischer Augenerkrankungen◆ Report Nr. 2.

◆ Lippert H. 1993. Lehrbuch Anatomie. 3. Aufl. M◆nchen: Urban & Schwarzenberg Verlag, 529-554.

◆ Lobeck E. 1935. ◆ber Messungen am Augenhintergrund. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 133: 152-156.

◆ MacKinnon JR, McKillop G, O'Brien C, Swa K, Butt Z, Nelson P. 2000. Colour Doppler imaging of the ocular circulation in diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol Scand, 787: 386-389.

◆ Mehnert H, Standl E, Usadel KH. 1999. Diabetologie in Klinik und Praxis. 4. Aufl. Stuttgart: Thieme Verlag, 433-455.

◆ Mellion BT, Ignarro LJ, Ohlstein EH, Pontecorvo EG, Hyman AL, Kadowitz PJ. 1981. Evidence for the inhibitory role of guanosine 3', 5'-monophosphate in ADP-induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. Blood, 57: 946-955.

◆ Michelson G, Patzelt A, Harazny J. 2002. Flickering light increases retinal blood flow. Retina, 22: 336-343.

◆ Mikuni, M. 1959. Eine Methode zur Messung der Netzhautgef◆◆weite. Klin Monatsbl Augenheilkd, 135: 205-211.

◆ Morff RJ, Granger HJ. 1982. Autoregulation of blood flow within individual arterioles in the rat cremaster muscle. Circ Res, 51: 43-55.

◆ Mutschler E, Wiederholt M, Upmeyer HJ. Hrsg. 2001. Regulationsdynamik beim Glaukom - Fl◆ssigkeitsbewegungen und N◆hrstofftransport am Auge Ein interdisziplin◆res Expertengespr◆ch. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 6-16.

◆ Nawroth PP, Hrsg. 1999. Kompendium Diabetologie. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 547-577.

◆ Nelesen RA, Dimsdale JE. 2002. Use of radial arterial tonometric continuous blood pressure measurement in cardiovascular reactivity studies. Blood Press Monit, 7: 259-263.

◆ Novotny HR, Alvis DL. 1961. A method of photographing fluorescence in circulating blood in human retina. Circulation, 24: 82-86.

◆ Olk R. 1986. Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Ophthalmology, 93: 938-950.

- ◆ Olk R., Lee CM. 2. Aufl. 2003. Diabetic Retinopathy: Practical Management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
- ◆ Ozaki H, Yu AY, Della N, Ozaki K, Luna JD, Yamada H, Hackett SF, Okamoto N, Zack DJ, Semenza GL, Campochiaro PA. 1999. Hypoxia factor-1 alpha is increased in ischemic retina: temporal and spatial correlation with VEGF expression. Invest Ophthalmol Vis Sci, 38: 182-189.
- ◆ Patel V, Rassam S, Newson R, Wiek J, Kohner E. 1992. Retinal blood flow in diabetic retinopathy. BMJ, 305: 678-683.
- ◆ Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. 1990. Cerebral autoregulation. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 2: 161-192.
- ◆ Pe'er J, Folberg R, Itin A, Gnessin H, Hemo I, Keshet E. 1996. Upregulated expression of vascular endothelial growth factor in proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol, 80: 241-245.
- ◆ Polak K, Dorner G, Kiss B, Polska E, Findl O, Rainer G, Eichler HG, Schmetterer L. 2000. Evaluation of the Zeiss retinal vessel analyser. Br J Ophthalmol, 84: 1285-90.
- ◆ Porsaa K. 1941. Experimental studies on the vasomotor innervation of the retinal arteries. Acta Ophthalmol, 18: 1-201.
- ◆ Robinson F, Riva CE, Grunwald JE, Pertig BL, Sinclair SH. 1986. Retinal blood flow autoregulation in response to acute increase in blood pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci, 27: 722-726.
- ◆ Rohen JW. 1964. Das Auge und seine Hilfsorgane. In: Mollendorf W, Hrsg. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd III/4: Haut und Sinnesorgane. Berlin: Springer Verlag, 116-121.
- ◆ Satoh H, Togo M, Hara M, Miyata T, Han K, Maekawa H, Ohno M, Hashimoto Y, Kurokawa K, Watanabe T. 1997. Advanced Glycation end Products stimulate mitogen-activated protein kinase and proliferation in rabbit vascular smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun, 239: 111-115.
- ◆ Schmidt KG, von Ruckmann A, Kemkes-Matthes B, Hammes HP. 2000. Ocular pulse amplitude in diabetes mellitus. Br J Ophthalmol, 84: 1282-1284.
- ◆ Schütttauf F, Cobet U, Klemenz A, Krause A. 1998. Duplexsonographische Untersuchungen zur retinalen Durchblutung nach Inhalation verschiedener Atemgasgemische. Ophthalmologe, 95: 225-228.
- ◆ Seitz R. 1968. Klinik und Pathologie der Netzhautgefäße. Stuttgart: Enke Verlag, 3-16.

- ◆ Trautner C, Icks A, Haastert B, Plum F, Berger M. 1997. Incidence of blindness in relation to diabetes. A population-based study. *Diabetes Care*, 20: 1147-1153.
- ◆ Ulbig MW, Kampik A, Hamilton AMP. 1993. Diabetische Retinopathie. *Ophthalmologe*, 90: 197-209.
- ◆ Vilser W, Riemer Th, Münch K, Kleen W, Strobel J. 1996. Automatic online measurement of retinal vessel diameters. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 37: 269.
- ◆ Voogel AJ, van Montfrans GA. 1997. Reproducibility of twenty-four-hour finger arterial blood pressure, variability and systemic hemodynamics. *J Hypertens*, 15: 1761-1765.
- ◆ Williams B. 1997. Factors regulating the expression of vascular permeability/vascular endothelial growth factor by human vascular tissues. *Diabetologia*, 40: 118-120.
- ◆ Wolf S, Arend O, Reim M. 1992. Measurement of retinal hemodynamics with scanning laser ophthalmoscopy. *Clin Vis Sci*, 7: 461-469.
- ◆ Yazdanfar S, Rollins AM, Izatt JA. 2003. In vivo imaging of human retinal flow dynamics by color Doppler optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*, 121: 235-239.

## 11. Anhang

### 11.1. Lebenslauf Christoph Pils

Am 30. März 1975 wurde ich als Kind von Dr. Peter Pils und Jutta Pils, geb. Emrich, in Halle/Saale geboren. Mit 6 Jahren wurde ich eingeschult und besuchte ab der 3. Klasse die Russisch-Schule „Judith-Auer“ in Berlin. 1991 legte ich meinen Realschulabschluss und das Abitur im Fach Russisch ab. Nach Umzug der Familie nach Stuttgart machte ich dort das Abitur 1994 mit den Leistungskursen Mathematik und Chemie am „Königin-Olga-Stift“-Gymnasium.

Im Oktober 1994 konnte ich mein Medizinstudium an der Friedrich-Schiller-Universität in Jena aufnehmen. 1996 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und nach zwei weiteren klinischen Semestern das Erste Staatsexamen. Im darauffolgenden Zeitraum begann meine Arbeit an dieser Doktorarbeit in der Augenklinik Jena unter Anleitung von PD Dr. M. Blum. Im März 2000 legte ich erfolgreich mein Zweites Staatsexamen ab. Nach Abschluss des dritten Staatsexamens war ich ab Juli 2001 als Arzt im Praktikum in der Klinik für Herz-/ Thorax- und Gefäßchirurgie der Friedrich-Schiller Universität in Jena tätig. Ab Juni 2003 arbeitete ich als Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Zentralklinikum in Bad Berka. Seit Januar 2004 bin ich in der Klinik für Innere Medizin an der Median-Klinik I in Bad Berka als Stationsarzt beschäftigt.

## 11.2. Danksagung

Besonderen Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. med. M. Blum, der mich jederzeit tatkräftig unterstützte.

Weiterhin bedanke ich mich bei Dr. med. U. Kubetschka und Dr. med. C. Bröndel welche mir bei der Probandenrekrutierung und Geräteeinweisung geholfen haben.

### 11.3. Ehrenwürtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, daß mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist. Ferner erkläre ich, daß ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts haben mir die nachstehenden Personen unentgeltlich geholfen:

1. PD Dr. med. M. Blum, ehemals Oberarzt an der Augenklinik der FSU Jena, jetzt Chefarzt der Augenklinik am Helios-Klinikum Erfurt als mein Doktorvater
2. Dr. med. C. Bröndl, Assistenzarzt (Magdeburg, Kinderklinik) für die Geräteeinweisung
3. Dr. med. U. Kubetschka, Assistenzarzt (Jena, Augenklinik) bei der Probandenrekrutierung
4. Dr. Horn, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der FSU bei der statistischen Bearbeitung der Daten

Die Hilfe eines Promotionsberaters oder eines Vermittlungsdienstes habe ich nicht in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Ich versichere, daß ich die Dissertation in gleicher oder ähnlicher Weise bisher weder als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe.

Jena, den

Unterschrift